

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CEPROTIN 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Białko C z osocza ludzkiego oczyszczone za pomocą mysich przeciwciał monoklonalnych. Produkt leczniczy CEPROTIN 500 j.m.\* występuje w postaci proszku o zawartości 500 j.m. białka C z osocza ludzkiego na fiolkę. Roztwór sporządzony przez odtworzenie proszku w 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań zawiera około 100 j.m./ml białka C z osocza ludzkiego.

Aktywność (j.m.) oznaczona jest metodą wykorzystującą chromogenny substrat, względem międzynarodowego wzorca WHO.

\*Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) białka C odpowiada aktywności białka C w 1 ml normalnego osocza, mierzonej amidolitycznie.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Niniejszy produkt leczniczy zawiera 22,5 mg sodu na fiolkę.  
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Białko C z osocza ludzkiego, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Liofilizowany biały lub kremowy proszek lub krucha substancja. Po odtworzeniu pH roztworu wynosi 6,7 do 7,3, a osmolalność nie mniej niż 240 mosmol/kg.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy CEPROTIN jest wskazany w profilaktyce i leczeniu płamicy piorunującej (purpura fulminans), martwicy skóry wywołanej kumaryną oraz przypadków zakrzepicy żyłnej u pacjentów z ciężkim wrodzonym niedoborem białka C.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym CEPROTIN powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w terapii substytucyjnej czynnikami/inhibitorami krzepnięcia, w ośrodkach gdzie możliwe jest monitorowanie aktywności białka C.

#### Dawkowanie

Dawkę należy dobrać indywidualnie w oparciu o ocenę wyników badań laboratoryjnych.

*Leczenie ostrych epizodów oraz profilaktyka krótkoterminowa (w tym zabiegi inwazyjne)*

Początkowo należy uzyskać 100% (1 j.m./ml) aktywności białka C i utrzymywać ją powyżej 25% w okresie przeprowadzanego leczenia.

W celu ustalenia stopnia odzyskania i biologicznego okresu półtrwania zaleca się podanie dawki wstępnej wynoszącej od 60 do 80 j.m./kg mc. Przed i podczas leczenia produktem leczniczym

CEPROTIN zaleca się ustalenie stężenia białka C w osoczu pacjenta za pomocą oznaczenia aktywności białka C z wykorzystaniem chromogenego substratu.

Dawkowanie należy ustalać w oparciu o laboratoryjne oznaczenie aktywności białka C. W ostrych stanach zakrzepowych oznaczenia należy wykonywać co 6 godzin do czasu aż stan pacjenta ustabilizuje się, a następnie dwa razy dziennie i zawsze bezpośrednio przed kolejnym podaniem leku. Należy pamiętać, że okres półtrwania białka C może być znacząco skrócony w określonych przypadkach klinicznych, takich jak ostra zakrzepica z płamicą piorunującą i martwicą skóry.

Jeśli odpowiedź na wstrzyknięcie produktu leczniczego CEPROTIN jest zadowalająca (mierzona testem chromogennym), dawkowanie produktu można stopniowo zmniejszyć do podawania co 12 godzin, zapewniając minimalną aktywność białka C wynoszącą >25% (>0,25 j.m./ml).

U pacjentów leczonych w ostrej fazie choroby może dochodzić do znacznie mniejszych przyrostów aktywności białka C. Z uwagi na duże rozbieżności w indywidualnej odpowiedzi na leczenie wpływ produktu leczniczego CEPROTIN na parametry krzepnięcia powinien być sprawdzany regularnie.

U pacjentów, którym podaje się białko C w celach profilaktycznych, może być uzasadnione zapewnienie wyższych stężeń w przypadkach zwiększonego ryzyka zakrzepicy (takich jak zakażenie, uraz lub interwencja chirurgiczna).

#### *Profilaktyka długoterminowa*

W przypadku długoterminowego leczenia profilaktycznego, zalecana dawka wynosi od 45 do 60 j.m./kg mc. co 12 godzin. Należy oznaczać aktywność białka C w celu zapewnienia minimalnych stężeń wynoszących 25% lub więcej. Należy odpowiednio dostosować dawkę lub częstość podawania infuzji.

W rzadkich i wyjątkowych przypadkach, u pacjentów z brakiem dostępu żylnego, podskórne podanie 250–350 j.m./kg mc. prowadziło do uzyskania terapeutycznych stężeń białka C w osoczu.

#### *Leczenie skojarzone*

Jeżeli pacjent jest przestawiany na stałe leczenie profilaktyczne doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, podawanie białka C można przerwać dopiero po osiągnięciu stabilnego efektu przeciwzakrzepowego ich działania (patrz punkt 4.5). Zaleca się ponadto, aby podczas rozpoczynania leczenia doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi rozpocząć terapię od małych dawek, a następnie zwiększać dawkę do odpowiedniego poziomu, zamiast podawać od razu standardową dawkę nasycającą.

Na początku leczenia skojarzonego lekami przeciwzakrzepowymi (w szczególności antagonistami witaminy K) z białkiem C, należy utrzymać stabilny poziom aktywności białka C powyżej 0,25 j.m./ml (test chromogeny) przed rozpoczęciem leczenia przeciwzakrzepowego. Zaleca się ściśle monitorowanie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. International Normalized Ratio, INR). W leczeniu skojarzonym koncentratem białka C z lekami przeciwzakrzepowymi, zalecane jest utrzymywanie minimalnego stężenia białka C na poziomie 10% lub większym.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Dzieci i młodzież*

Na podstawie ograniczonego doświadczenia klinicznego u dzieci, pochodzącego z raportów i badań obejmujących 83 pacjentów, wytyczne dotyczące dawkowania u osób dorosłych uważa się za obowiązujące dla noworodków i dzieci (patrz punkt 5.1).

#### *Oporność na aktywowane białko C (APC)*

Istnieją ograniczone dane kliniczne potwierdzające bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego CEPROTIN u pacjentów ze **współistniejącym** ciężkim wrodzonym niedoborem białka C i opornością na aktywowane białko C.

#### *Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego CEPROTIN u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby. Pacjenci z takimi zaburzeniami powinni być dokładnie monitorowani.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy CEPROTIN podaje się we wstrzyknięciu dożylnym po rozpuszczeniu proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w jałowej wodzie do wstrzykiwań.

Produkt leczniczy CEPROTIN należy podawać z szybkością nie większą niż 2 ml na minutę, z wyjątkiem dzieci o masie ciała < 10 kg, kiedy szybkość podawania nie może być większa niż 0,2 ml/kg mc./min.

Podobnie jak przy podawaniu innych preparatów dożylnych zawierających białko może dojść do wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Z uwagi na fakt, że objawy reakcji alergicznej mogą być ostre i groźne dla życia, preparat należy podawać w warunkach zapewniających dostęp do urządzeń podtrzymujących funkcje życiowe.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, na białko mysie lub na heparynę, z wyjątkiem użycia w celu opanowania zagrażających życiu powikłań zakrzepowych.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

#### Nadwrażliwość

Ponieważ nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu alergicznego, pacjent powinien być poinformowany o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak wysypka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, trudności w oddychaniu, spadek ciśnienia i anafilaksja. W przypadku wystąpienia takich objawów pacjent powinien natychmiast poinformować o nich lekarza. Zaleca się natychmiastowe przerwanie podawania leku.

W przypadku wstrząsu należy postępować zgodnie z obowiązującym postępowaniem w leczeniu wstrząsu.

#### Inhibitory

Jeśli produkt leczniczy jest używany u pacjentów z ciężkim wrodzonym niedoborem białka C, mogą wytworzyć się przeciwciała hamujące białko C.

## Czynniki zakaźne

Standardowe działania w celu zapobiegania zakażeniom w związku ze stosowaniem produktów leczniczych przygotowywanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe poszczególnych pobranych próbek bądź całych pul osocza w kierunku swoistych markerów zakażenia oraz wprowadzenie skutecznych etapów procesu wytwarzania w celu unieczynnienia/usunięcia wirusów. Pomimo to w przypadku podawania leków przygotowywanych z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to również nieznanymi lub pojawiającymi się od niedawna wirusów oraz innych czynników chorobotwórczych.

Podjęte środki są uważane za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak HIV, HBV i HCV, a także wirusów bezotoczkowych HAV. Podjęte środki mogą mieć ograniczoną wartość wobec wirusów bezotoczkowych, takich jak parwowirus B19. Zakażenie parwowirusem B19 może być poważne u kobiet w ciąży (zakażenie płodu) i dla osób z niedoborem odporności lub zwiększoną erytropoezą (np. anemia hemolityczna).

U pacjentów otrzymujących regularnie lub w sposób powtarzany produkty z białkiem C powinno się wziąć pod uwagę przeprowadzenie odpowiednich szczepień (wirusowe zapalenie wątroby typu A i B).

## Małopłytkowość indukowana heparyną (ang. heparin induced thrombocytopenia, HIT)

Produkt leczniczy CEPROTIN może zawierać śladowe ilości heparyny. Heparyna może wywoływać reakcje alergiczne, które mogą przebiegać z gwałtownym spadkiem liczby płytek krwi (HIT). U pacjentów z małopłytkowością indukowaną heparyną, mogą wystąpić następujące objawy: zakrzepica tętnicza i żylna, zespół rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC), plamica, wybroczyny krwawe, krwawienie z przewodu pokarmowego (melena — smoliste stolce). W przypadku podejrzenia małopłytkowości indukowanej heparyną, należy niezwłocznie oznaczyć liczbę płytek krwi i w razie konieczności przerwać podawanie produktu leczniczego CEPROTIN. Zdiagnozowanie małopłytkowości indukowanej heparyną utrudnia fakt, że powyższe objawy mogą występować także w ostrej fazie choroby u pacjentów z ciężkim wrodzonym niedoborem białka C. Pacjenci z małopłytkowością indukowaną heparyną powinni w przyszłości unikać leków zawierających heparynę.

## Jednoczesne podawanie leków przeciwzakrzepowych

W praktyce klinicznej zaobserwowano epizody krwawienia. Mogły być one wynikiem jednoczesnego podawania leków hamujących krzepnięcie krwi (np. heparyny). Tym niemniej nie można całkowicie wykluczyć, że podanie produktu leczniczego CEPROTIN również miało wpływ na ich wystąpienie.

## Sód

Produkt leczniczy zawiera 22,5 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 1,1% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie są znane obecnie żadne interakcje z innymi lekami.

### Interakcje z antagonistami witaminy K

U pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi należącymi do klasy antagonistów witaminy K (np. warfaryna), może wystąpić przemijający stan nadkrzepliwości zanim pojawi się pożądaný efekt przeciwzakrzepowy. Tę przemijającą reakcję może tłumaczyć fakt, że białko C, będące jednym z białek osoczowych zależnych od witaminy K, ma krótszy biologiczny okres półtrwania niż większość białek zależnych od witaminy K (takich jak czynnik II, IX i X). W związku z tym w początkowej fazie leczenia aktywność białka C jest hamowana bardziej

gwałtownie niż aktywność czynników krzepnięcia. Dlatego też, jeżeli pacjent jest przestawiany na leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, podawanie białka C można przerwać dopiero po osiągnięciu stabilnego efektu przeciwzakrzepowego ich działania. Chociaż martwica skóry indukowana warfaryną może wystąpić u każdego pacjenta podczas wprowadzania leczenia doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, u osób z wrodzonym niedoborem białka C ryzyko to jest szczególnie wysokie (patrz punkt 4.2).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Pomimo że ciężarne kobiety z niedoborem białka C były leczone produktem leczniczym CEPROTIN z powodzeniem, bezpieczeństwo stosowania u kobiet w okresie ciąży nie zostało ustalone w kontrolowanych badaniach klinicznych. Ponadto, nie wiadomo, czy białko C przenika do mleka ludzkiego. Dlatego też należy rozważyć czy korzyści z podawania produktu leczniczego CEPROTIN w okresie ciąży lub karmienia piersią przewyższają potencjalne ryzyko dla zdrowia matki i dziecka związane z jego zastosowaniem, i podawać produkt jedynie, gdy jest to wyraźnie wskazane.

Informacje dotyczące zakażenia parwowirusem B19, patrz punkt 4.4.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy CEPROTIN nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Jak w przypadku każdego produktu podawanego dożylnie możliwe są reakcje nadwrażliwości. Pacjent powinien być poinformowany o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, które mogą obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i kłujący ból w miejscu podania, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, wysypkę, świąd, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, spadek ciśnienia, letarg, nudności, niepokój ruchowy, częstoskurcz, ucisk w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty i trudności w oddychaniu. Należy zalecić pacjentowi, aby niezwłocznie skontaktował się z lekarzem w razie wystąpienia tych objawów (patrz punkt 4.4).

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W trakcie badań klinicznych z produktem leczniczym CEPROTIN u 1 z 67 uczestniczących w badaniach pacjentów zgłoszono łącznie 3 nieciężkie działania niepożądane (wysypka i świąd (sklasyfikowane jako nadwrażliwość) oraz zawroty głowy). Wykonano w sumie 6375 podań produktu leczniczego CEPROTIN.

Częstości występowania zostały określone zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Rozkład działań niepożądanych związanych z produktem leczniczym jest następujący:

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Zalecany termin	Kategoria częstości występowania wg liczby infuzji
Zaburzenia układu odpornościowego	Nadwrażliwość	Wysypka	Rzadko
		Świąd	Rzadko
Zanurzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Zawroty głowy	Rzadko

#### Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano następujące działania niepożądane, a częstość występowania tych działań niepożądanych jest nieznana:

**Zaburzenia psychiczne:** niepokój

**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** nadmierne pocenie się

**Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** reakcja w miejscu wstrzyknięcia

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

#### 4.9 Przedawkowanie

Nie odnotowano objawów przedawkowania produktu leczniczego CEPROTIN.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe, kod ATC: B01AD12

#### Mechanizm działania

Białko C jest glikoproteiną o właściwościach przeciwzakrzepowych wytwarzaną w wątrobie przy udziale witaminy K. Na powierzchni komórek śródbłonna pod wpływem działania kompleksu trombina/trombomodulina ulega przemianie do APC. Aktywowane białko C (APC) jest proteazą serynową, która wywołuje silne hamowanie krzepnięcia krwi, zwłaszcza w obecności kofaktora — białka S. Działanie APC polega na unieczynnieniu aktywowanych form czynników krzepnięcia V i VIII, co prowadzi do zmniejszenia tworzenia trombiny. Wykazano ponadto, że APC może mieć działanie profibrinolityczne.

Dożylnie podanie produktu leczniczego CEPROTIN powoduje natychmiastowe, ale przemijające zwiększenie stężenia białka C w osoczu. Terapia substytucyjna u pacjentów z niedoborem białka C ma na celu opanowanie powikłań zakrzepowych lub w przypadku podawania profilaktycznego — zapobiega ich wystąpieniu.

#### Skuteczność kliniczna

Zakończono jedno prospektywne, wielośrodkowe, prowadzone metodą otwartej próby, bez randomizacji, 3-częściowe badanie kliniczne fazy II/III, obejmujące uczestników z ciężkim

wrodzonym niedoborem białka C w celu oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania koncentratu białka C (główne badanie 400101). Do badania włączono 18 uczestników z ciężkim wrodzonym niedoborem białka C, zdefiniowanym jako poziom aktywności białka C <20%, i medianą wieku 5,8 lat (zakres od 0 do 26 lat). W grupie objętej profilaktyką długoterminową mediana wieku wyniosła 2,8 lat (zakres od 0 do 22 lat). U 11 uczestników, produkt leczniczy CEPROTIN stosowano łącznie w leczeniu 24 epizodów plamicy piorunującej (ang. purpura fulminans, PF), martwicy skóry wywołanej kumaryną (ang. coumarin-induced skin necrosis, CISN) oraz innych naczyniowych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Analizie poddano 7 cykli profilaktyki krótkoterminowej przed operacją lub rozpoczęciem leczenia przeciwzakrzepowego oraz 8 cykli profilaktyki długoterminowej. Wyniki tego badania wskazują, że produkt leczniczy CEPROTIN jest skuteczny w leczeniu ostrych epizodów zakrzepowych i uzasadniają stosowanie produktu leczniczego CEPROTIN zarówno w krótkoterminowej jak i długoterminowej profilaktyce zakrzepowej.

Inne doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego CEPROTIN uwzględnia opisy przypadków i badanie kliniczne u łącznie 69 dzieci z nabytym niedoborem białka C. Badanie było randomizowane, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, z placebo w grupie kontrolnej i dotyczyło doboru optymalnej dawki w nabytym niedoborze białka C, spowodowanym posocznicą meningokokową (IMAG 112). Raporty wskazują, że produkt leczniczy CEPROTIN jest dobrze tolerowany u dzieci i niemowląt.

Sposób dawkowania zastosowany w powyższych badaniach, obejmujących 87 pacjentów, wskazuje, że zalecenia dotyczące dawkowania u osób dorosłych obowiązują także dla populacji noworodków i dzieci.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Ocenę parametrów farmakokinetycznych przeprowadzono u 21 pacjentów (homozygot lub podwójnych heterozygot) z bezobjawowym niedoborem białka. Aktywność białka C w osoczu oznaczano metodą chromogenną. Wyznaczone indywidualnie biologiczne okresy półtrwania wahały się od 4,4 do 15,8 godzin w modelu kompartmentowym i od 4,9 do 14,7 w modelu niekompartmentowym. Odzysk w poszczególnych przypadkach wynosił narastająco od 0,50 do 1,76 [(j.m./dl)/(j.m./kg mc.)]. Grupa pacjentów była zróżnicowana pod względem wieku, masy ciała i objętości osocza.

U pacjentów z ostrą chorobą zakrzepową, przyrosty poziomu białka C w osoczu jak i biologiczny okres półtrwania mogą być znacznie zmniejszone.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Białko C zawarte w produkcie leczniczym CEPROTIN jest naturalnym składnikiem ludzkiego osocza i zachowuje się jak białko endogenne. Dlatego też przeprowadzanie badań doświadczalnych nad działaniem rakotwórczym i mutagennym — zwłaszcza u innych gatunków — nie było konieczne.

Badania toksyczności ostrej wykazały, że nawet dawki kilkukrotnie (10 razy) wyższe niż zalecane u ludzi w przeliczeniu na kilogram masy ciała nie wywoływały efektów toksycznych u gryzoni.

W teście Amesa dowiedziono, że produkt leczniczy CEPROTIN nie ma działania mutagennego.

Nie przeprowadzono badań toksyczności przewlekłej, gdyż wcześniejsze doświadczenia z preparatami białek układu krzepnięcia pokazały, że badania te mają ograniczoną wartość. Różnica pomiędzy białkiem C ludzkim i gatunku zwierzęcia doświadczalnego wywołałaby z pewnością odpowiedź immunologiczną z wytworzeniem przeciwciał.



## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Proszek

Albumina ludzka  
Trisodu cytrynian dwuwodny  
Sodu chlorek

#### Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata  
Sporządzony roztwór należy zużyć natychmiast.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).  
Nie zamrażać. Przechowywać fiolki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

500 j.m. i 1000 j.m.: Proszek CEPROTIN dostępny jest w fiolkach z bezbarwnego szkła typu I (500 j.m.) lub typu II (1000 j.m.).  
Rozpuszczalnik dostępny jest w fiolkach z bezbarwnego szkła typu I. Fiolka z proszkiem i fiolka z rozpuszczalnikiem zamknięte są korkami z gumy butylowej.

Każde opakowanie zawiera ponadto:

- jedną igłę dwustronną
- jedną igłę z filtrem

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Należy rozpuścić produkt leczniczy CEPROTIN — liofilizowany proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, w dołączonym do opakowania rozpuszczalniku (jałowej wodzie do wstrzykiwań) używając jałowej igły dwustronnej. Należy delikatnie obracać fiolką aż do całkowitego rozpuszczenia proszku. Po rozpuszczeniu roztwór jest bezbarwny lub lekko żółtawy, przezroczysty lub lekko opalizujący oraz całkowicie pozbawiony widocznych cząstek.

Roztwór należy pobrać do jałowej jednorazowej strzykawki przez jałową igłę z filtrem. Do pobierania roztworu produktu leczniczego CEPROTIN z fiolki należy każdorazowo używać nowej igły z filtrem. Roztwór zawierający widoczne nierozpuszczalne cząstki nie nadaje się do użytku.

Gotowy roztwór należy podać natychmiast w postaci wstrzyknięcia dożylnego.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Wiedeń  
Austria

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/01/190/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 lipca 2001 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 lipca 2006 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CEPROTIN 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Białko C z osocza ludzkiego oczyszczone za pomocą mysich przeciwciał monoklonalnych. Produkt leczniczy CEPROTIN 1000 j.m.\* występuje w postaci proszku o zawartości 1000 j.m. białka C z osocza ludzkiego na fiolkę. Roztwór sporządzony przez odtworzenie proszku w 10 ml jałowej wody do wstrzykiwań zawiera około 100 j.m./ml białka C z osocza ludzkiego.

Aktywność (j.m.) oznaczona jest metodą wykorzystującą chromogeny substrat, względem międzynarodowego wzorca WHO.

\*Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) białka C odpowiada aktywności białka C w 1 ml normalnego osocza, mierzonej amidolitycznie.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Niniejszy produkt leczniczy zawiera 44,9 mg sodu na fiolkę.  
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Białko C z osocza ludzkiego, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Liofilizowany biały lub kremowy proszek lub krucha substancja. Po odtworzeniu pH roztworu wynosi 6,7 do 7,3, a osmolalność nie mniej niż 240 mosmol/kg.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy CEPROTIN jest wskazany w profilaktyce i leczeniu płamicy piorunującej (purpura fulminans), martwicy skóry wywołanej kumaryną oraz przypadków zakrzepicy żyłnej u pacjentów z ciężkim wrodzonym niedoborem białka C.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym CEPROTIN powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w terapii substytucyjnej czynnikami/inhibitorami krzepnięcia, w ośrodkach gdzie możliwe jest monitorowanie aktywności białka C.

#### Dawkowanie

Dawkę należy dobrać indywidualnie w oparciu o ocenę wyników badań laboratoryjnych.

*Leczenie ostrych epizodów oraz profilaktyka krótkoterminowa (w tym zabiegi inwazyjne)*

Początkowo należy uzyskać 100% (1 j.m./ml) aktywności białka C i utrzymywać ją powyżej 25% w okresie przeprowadzanego leczenia.

W celu ustalenia stopnia odzyskania i biologicznego okresu półtrwania zaleca się podanie dawki wstępnej wynoszącej od 60 do 80 j.m./kg mc. Przed i podczas leczenia produktem leczniczym

CEPROTIN zaleca się ustalenie stężenia białka C w osoczu pacjenta za pomocą oznaczenia aktywności białka C z wykorzystaniem chromogennego substratu.

Dawkowanie należy ustalać w oparciu o laboratoryjne oznaczenie aktywności białka C. W ostrych stanach zakrzepowych oznaczenia należy wykonywać co 6 godzin do czasu aż stan pacjenta ustabilizuje się, a następnie dwa razy dziennie i zawsze bezpośrednio przed kolejnym podaniem leku. Należy pamiętać, że okres półtrwania białka C może być znacząco skrócony w określonych przypadkach klinicznych, takich jak ostra zakrzepica z płamicą piorunującą i martwicą skóry.

Jeśli odpowiedź na wstrzyknięcie produktu leczniczego CEPROTIN jest zadowalająca (mierzona testem chromogennym), dawkowanie produktu można stopniowo zmniejszyć do podawania co 12 godzin, zapewniając minimalną aktywność białka C wynoszącą >25% (>0,25 j.m./ml).

U pacjentów leczonych w ostrej fazie choroby może dochodzić do znacznie mniejszych przyrostów aktywności białka C. Z uwagi na duże rozbieżności w indywidualnej odpowiedzi na leczenie wpływ produktu leczniczego CEPROTIN na parametry krzepnięcia powinien być sprawdzany regularnie.

U pacjentów, którym podaje się białko C w celach profilaktycznych, może być uzasadnione zapewnienie wyższych stężeń w przypadkach zwiększonego ryzyka zakrzepicy (takich jak zakażenie, uraz lub interwencja chirurgiczna).

#### *Profilaktyka długoterminowa*

W przypadku długoterminowego leczenia profilaktycznego, zalecana dawka wynosi od 45 do 60 j.m./kg mc. co 12 godzin. Należy oznaczać aktywność białka C w celu zapewnienia minimalnych stężeń wynoszących 25% lub więcej. Należy odpowiednio dostosować dawkę lub częstość podawania infuzji.

W rzadkich i wyjątkowych przypadkach, u pacjentów z brakiem dostępu żylnego, podskórne podanie 250–350 j.m./kg mc. prowadziło do uzyskania terapeutycznych poziomów stężeń C w osoczu.

#### *Leczenie skojarzone*

Jeżeli pacjent jest przestawiany na stałe leczenie profilaktyczne doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, podawanie białka C można przerwać dopiero po osiągnięciu stabilnego efektu przeciwzakrzepowego ich działania (patrz punkt 4.5). Zaleca się ponadto, aby podczas rozpoczynania leczenia doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi rozpocząć terapię od małych dawek, a następnie zwiększać dawkę do odpowiedniego poziomu, zamiast podawać od razu standardową dawkę nasycającą.

Na początku leczenia skojarzonego lekami przeciwzakrzepowymi (w szczególności antagonistami witaminy K) z białkiem C, należy utrzymać stabilny poziom aktywności białka C powyżej 0,25 j.m./ml (test chromogenny) przed rozpoczęciem leczenia przeciwzakrzepowego. Zaleca się ściśle monitorowanie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. International Normalized Ratio, INR). W leczeniu skojarzonym koncentratem białka C z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, zalecane jest utrzymywanie minimalnego stężenia białka C na poziomie 10% lub większym.

#### *Szczególne grupy pacjentów*

##### *Dzieci i młodzież*

Na podstawie ograniczonego doświadczenia klinicznego u dzieci, pochodzącego z raportów i badań obejmujących 83 pacjentów, wytyczne dotyczące dawkowania u osób dorosłych uważa się za obowiązujące dla noworodków i dzieci (patrz punkt 5.1).

### *Oporność na aktywowane białko C (APC)*

Istnieją ograniczone dane kliniczne potwierdzające bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego CEPROTIN u pacjentów ze **współistniejącym** ciężkim wrodzonym niedoborem białka C i opornością na aktywowane białko C.

### *Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego CEPROTIN u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby. Pacjenci z takimi zaburzeniami powinni być dokładnie monitorowani.

### Sposób podawania

Produkt leczniczy CEPROTIN podaje się we wstrzyknięciu dożylnym po rozpuszczeniu proszku do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań w jałowej wodzie do wstrzykiwań.

Produkt leczniczy CEPROTIN należy podawać z szybkością nie większą niż 2 ml na minutę, z wyjątkiem dzieci o masie ciała < 10 kg, kiedy szybkość podawania nie może być większa niż 0,2 ml/kg mc./min.

Podobnie jak przy podawaniu innych preparatów dożylnych zawierających białko może dojść do wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Z uwagi na fakt, że objawy reakcji alergicznej mogą być ostre i groźne dla życia, preparat należy podawać w warunkach zapewniających dostęp do urządzeń podtrzymujących funkcje życiowe.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, na białko mysie lub na heparynę, z wyjątkiem użycia w celu opanowania zagrażających życiu powikłań zakrzepowych.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

### Nadwrażliwość

Ponieważ nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu alergicznego, pacjent powinien być poinformowany o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak wysypka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, trudności w oddychaniu, spadek ciśnienia i anafilaksja. W przypadku wystąpienia takich objawów pacjent powinien natychmiast poinformować o nich lekarza. Zaleca się natychmiastowe przerwanie podawania leku.

W przypadku wstrząsu należy postępować zgodnie z obowiązującym postępowaniem w leczeniu wstrząsu.

### Inhibitory

Jeśli produkt leczniczy jest używany u pacjentów z ciężkim wrodzonym niedoborem białka C, mogą wytworzyć się przeciwciała hamujące białko C.

## Czynniki zakaźne

Standardowe działania w celu zapobiegania zakażeniom w związku ze stosowaniem produktów leczniczych przygotowywanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe poszczególnych pobranych próbek bądź całych pul osocza w kierunku swoistych markerów zakażenia oraz wprowadzenie skutecznych etapów procesu wytwarzania w celu unieczynnienia/usunięcia wirusów. Pomimo to w przypadku podawania leków przygotowywanych z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to również nieznanymi lub pojawiającymi się od niedawna wirusów oraz innych czynników chorobotwórczych.

Podjęte środki są uważane za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak HIV, HBV i HCV, a także wirusów bezotoczkowych HAV. Podjęte środki mogą mieć ograniczoną wartość wobec wirusów bezotoczkowych, takich jak parwowirus B19. Zakażenie parwowirusem B19 może być poważne u kobiet w ciąży (zakażenie płodu) i dla osób z niedoborem odporności lub zwiększoną erytropoezą (np. anemia hemolityczna).

U pacjentów otrzymujących regularnie lub w sposób powtarzany produkty z białkiem C powinno się wziąć pod uwagę przeprowadzenie odpowiednich szczepień (wirusowe zapalenie wątroby typu A i B).

## Małopłytkowość indukowana heparyną (ang. heparin induced thrombocytopenia, HIT)

Produkt leczniczy CEPROTIN może zawierać śladowe ilości heparyny. Heparyna może wywoływać reakcje alergiczne, które mogą przebiegać z gwałtownym spadkiem liczby płytek krwi (HIT). U pacjentów z małopłytkowością indukowaną heparyną, mogą wystąpić następujące objawy: zakrzepica tętnicza i żylna, zespół rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC), plamica, wybroczyny krwawe, krwawienie z przewodu pokarmowego (melen — smoliste stolce). W przypadku podejrzenia małopłytkowości indukowanej heparyną, należy niezwłocznie oznaczyć liczbę płytek krwi i w razie konieczności przerwać podawanie produktu leczniczego CEPROTIN. Zdiagnozowanie małopłytkowości indukowanej heparyną utrudnia fakt, że powyższe objawy mogą występować także w ostrej fazie choroby u pacjentów z ciężkim wrodzonym niedoborem białka C. Pacjenci z małopłytkowością indukowaną heparyną powinni w przyszłości unikać leków zawierających heparynę.

## Jednoczesne podawanie leków przeciwzakrzepowych

W praktyce klinicznej zaobserwowano epizody krwawienia. Mogły być one wynikiem jednoczesnego podawania leków hamujących krzepnięcie krwi (np. heparyny). Tym niemniej nie można całkowicie wykluczyć, że podanie produktu leczniczego CEPROTIN również miało wpływ na ich wystąpienie.

## Sód

Produkt leczniczy zawiera 44,9 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 2,2% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie są znane obecnie żadne interakcje z innymi lekami.

### Interakcje z antagonistami witaminy K

U pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi należącymi do klasy antagonistów witaminy K (np. warfaryna), może wystąpić przemijający stan nadkrzepliwości zanim pojawi się pożądaný efekt przeciwzakrzepowy. Tę przemijającą reakcję może tłumaczyć fakt, że białko C, będące jednym z białek osoczowych zależnych od witaminy K, ma krótszy biologiczny okres półtrwania niż większość białek zależnych od witaminy K (takich jak czynnik II, IX i X). W związku z tym w początkowej fazie leczenia aktywność białka C jest hamowana bardziej

gwałtownie niż aktywność czynników krzepnięcia. Dlatego też, jeżeli pacjent jest przestawiany na leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, podawanie białka C można przerwać dopiero po osiągnięciu stabilnego efektu przeciwzakrzepowego ich działania. Chociaż martwica skóry indukowana warfaryną może wystąpić u każdego pacjenta podczas wprowadzania leczenia doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, u osób z wrodzonym niedoborem białka C ryzyko to jest szczególnie wysokie (patrz punkt 4.2).

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Pomimo że ciężarne kobiety z niedoborem białka C były leczone produktem leczniczym CEPROTIN z powodzeniem, bezpieczeństwo stosowania u kobiet w okresie ciąży nie zostało ustalone w kontrolowanych badaniach klinicznych. Ponadto, nie wiadomo, czy białko C przenika do mleka ludzkiego. Dlatego też należy rozważyć czy korzyści z podawania produktu leczniczego CEPROTIN w okresie ciąży lub karmienia piersią przewyższają potencjalne ryzyko dla zdrowia matki i dziecka związane z jego zastosowaniem, i podawać produkt jedynie, gdy jest to wyraźnie wskazane.

Informacje dotyczące zakażenia parwowirusem B19, patrz punkt 4.4.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy CEPROTIN nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Jak w przypadku każdego produktu podawanego dożylnie możliwe są reakcje nadwrażliwości. Pacjent powinien być poinformowany o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, które mogą obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i kłujący ból w miejscu podania, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, wysypkę, świąd, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, spadek ciśnienia, letarg, nudności, niepokój ruchowy, częstoskurcz, ucisk w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty i trudności w oddychaniu. Należy zalecić pacjentowi, aby niezwłocznie skontaktował się z lekarzem w razie wystąpienia tych objawów (patrz punkt 4.4).

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W trakcie badań klinicznych z produktem leczniczym CEPROTIN u 1 z 67 uczestniczących w badaniach pacjentów zgłoszono łącznie 3 nieciężkie działania niepożądane (wysypka i świąd (sklasyfikowane jako nadwrażliwość) oraz zawroty głowy). Wykonano w sumie 6375 podań produktu leczniczego CEPROTIN.

Częstości występowania zostały określone zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Rozkład działań niepożądanych związanych z produktem leczniczym jest następujący:

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Zalecany termin	Kategoria częstości występowania wg liczby infuzji
<b>Zaburzenia układu odpornościowego</b>	Nadwrażliwość	Wysypka	Rzadko
		Świąd	Rzadko
<b>Zanurzenia układu nerwowego</b>	Zawroty głowy	Zawroty głowy	Rzadko

## Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano następujące działania niepożądane, a częstość występowania tych działań niepożądanych jest nieznana:

**Zaburzenia psychiczne:** niepokój

**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** nadmierne pocenie się

**Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** reakcja w miejscu wstrzyknięcia

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie odnotowano objawów przedawkowania produktu leczniczego CEPROTIN.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe, kod ATC: B01AD12

#### Mechanizm działania

Białko C jest glikoproteiną o właściwościach przeciwzakrzepowych wytwarzaną w wątrobie przy udziale witaminy K. Na powierzchni komórek śródbłonna pod wpływem działania kompleksu trombina/trombomodulina ulega przemianie do APC. Aktywowane białko C (APC) jest proteazą serynową, która wywołuje silne hamowanie krzepnięcia krwi, zwłaszcza w obecności kofaktora — białka S. Działanie APC polega na unieczynnieniu aktywowanych form czynników krzepnięcia V i VIII, co prowadzi do zmniejszenia tworzenia trombiny. Wykazano ponadto, że APC może mieć działanie profibrinolityczne.

Dożylnie podanie produktu leczniczego CEPROTIN powoduje natychmiastowe, ale przemijające zwiększenie stężenia białka C w osoczu. Terapia substytucyjna u pacjentów z niedoborem białka C ma na celu opanowanie powikłań zakrzepowych lub w przypadku podawania profilaktycznego — zapobiega ich wystąpieniu.

#### Skuteczność kliniczna

Zakończono jedno prospektywne, wielośrodkowe, prowadzone metodą otwartej próby, bez randomizacji, 3-częściowe badanie kliniczne fazy II/III, obejmujące uczestników z ciężkim wrodzonym niedoborem białka C w celu oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania koncentratu białka C (główne badanie 400101). Do badania włączono 18 uczestników z ciężkim wrodzonym niedoborem białka C, zdefiniowanym jako poziom aktywności białka C <20%, i medianą wieku 5,8 lat (zakres od 0 do 26 lat). W grupie objętej profilaktyką długoterminową mediana wieku wyniosła 2,8 lat (zakres od 0 do 22 lat). U 11 uczestników, produkt leczniczy CEPROTIN stosowano łącznie w leczeniu 24 epizodów plamicy piorunującej (ang. purpura fulminans, PF), martwicy skóry wywołanej kumaryną (ang. coumarin-induced skin necrosis, CISN) oraz innych naczyniowych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Analizie poddano 7 cykli profilaktyki krótkoterminowej przed operacją lub rozpoczęciem leczenia przeciwzakrzepowego oraz 8 cykli profilaktyki długoterminowej.



Wyniki tego badania wskazują, że produkt leczniczy CEPROTIN jest skuteczny w leczeniu ostrych epizodów zakrzepowych i uzasadniają stosowanie produktu leczniczego CEPROTIN zarówno w krótkoterminowej jak i długoterminowej profilaktyce zakrzepowej.

Inne doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego CEPROTIN uwzględnia opisy przypadków i badanie kliniczne u łącznie 69 dzieci z nabytym niedoborem białka C. Badanie było randomizowane, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, z placebo w grupie kontrolnej i dotyczyło doboru optymalnej dawki w nabytym niedoborze białka C, spowodowanym posocznicią meningokokową (IMAG 112). Raporty wskazują, że produkt leczniczy CEPROTIN jest dobrze tolerowany u dzieci i niemowląt.

Sposób dawkowania zastosowany w powyższych badaniach, obejmujących 87 pacjentów, wskazuje, że zalecenia dotyczące dawkowania u osób dorosłych obowiązują także dla populacji noworodków i dzieci.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Ocenę parametrów farmakokinetycznych przeprowadzono u 21 pacjentów (homozygot lub podwójnych heterozygot) z bezobjawowym niedoborem białka. Aktywność białka C w osoczu oznaczano metodą chromogenną. Wyznaczone indywidualnie biologiczne okresy półtrwania wahały się od 4,4 do 15,8 godzin w modelu kompartmentowym i od 4,9 do 14,7 w modelu niekompartmentowym. Odzysk w poszczególnych przypadkach wynosił narastająco od 0,50 do 1,76 [(j.m./dl)/(j.m./kg mc.)]. Grupa pacjentów była zróżnicowana pod względem wieku, masy ciała i objętości osocza.

U pacjentów z ostrą chorobą zakrzepową, przyrosty poziomu białka C w osoczu jak i biologiczny okres półtrwania mogą być znacznie zmniejszone.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Białko C zawarte w produkcie leczniczym CEPROTIN jest naturalnym składnikiem ludzkiego osocza i zachowuje się jak białko endogenne. Dlatego też przeprowadzanie badań doświadczalnych nad działaniem rakotwórczym i mutagennym — zwłaszcza u innych gatunków — nie było konieczne.

Badania toksyczności ostrej wykazały, że nawet dawki kilkukrotnie (10 razy) wyższe niż zalecane u ludzi w przeliczeniu na kilogram masy ciała nie wywoływały efektów toksycznych u gryzoni.

W teście Ames dowiedziono, że produkt leczniczy CEPROTIN nie ma działania mutagennego.

Nie przeprowadzono badań toksyczności przewlekłej, gdyż wcześniejsze doświadczenia z preparatami białek układu krzepnięcia pokazały, że badania te mają ograniczoną wartość. Różnica pomiędzy białkiem C ludzkim i gatunku zwierzęcia doświadczalnego wywołałaby z pewnością odpowiedź immunologiczną z wytworzeniem przeciwciał.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Proszek

Albumina ludzka  
Trisodu cytrynian dwuwodny  
Sodu chlorek

## Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

Sporządzony roztwór należy zużyć natychmiast.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać. Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

500 j.m. i 1000 j.m.: Proszek CEPROTIN dostępny jest w fiołkach z bezbarwnego szkła typu I (500 j.m.) lub typu II (1000 j.m.).

Rozpuszczalnik dostępny jest w fiołkach z bezbarwnego szkła typu I. Fiołka z proszkiem i fiołka z rozpuszczalnikiem zamknięte są korkami z gumy butylowej.

Każde opakowanie zawiera ponadto:

- jedną igłę dwustronną
- jedną igłę z filtrem

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Należy rozpuścić produkt leczniczy CEPROTIN — liofilizowany proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, w dołączonym do opakowania rozpuszczalniku (jałowej wodzie do wstrzykiwań) używając jałowej igły dwustronnej. Należy delikatnie obracać fiołką aż do całkowitego rozpuszczenia proszku. Po rozpuszczeniu roztwór jest bezbarwny lub lekko żółtawy, przezroczysty lub lekko opalizujący oraz całkowicie pozbawiony widocznych cząstek.

Roztwór należy pobrać do jałowej jednorazowej strzykawki przez jałową igłę z filtrem. Do pobierania roztworu produktu leczniczego CEPROTIN z fiołki należy każdorazowo używać nowej igły z filtrem. Roztwór zawierający widoczne nierozpuszczalne cząstki nie nadaje się do użytku.

Gotowy roztwór należy podać natychmiast w postaci wstrzyknięcia dożylnego.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Wiedeń  
Austria

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/01/190/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 lipca 2001 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 lipca 2006 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ  
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA  
I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO  
OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO  
I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Takeda Manufacturing Austria AG  
Benatzkygasse 2-6  
1221 Wiedeń  
Austria

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Wiedeń  
Austria

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

- **Oficjalne zwalnianie serii**

Zgodnie z art. 114 dyrektywy 2001/83/WE, oficjalne zwalnianie serii będzie przeprowadzane przez laboratorium państwowe lub przez laboratorium wyznaczone do tego celu.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku

uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**



## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

CEPROTIN 500 j.m.

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
białko C z osocza ludzkiego

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Po przygotowaniu roztworu zgodnie z zaleceniami jedna fiolka zawiera 100 j.m. białka C z osocza ludzkiego w 1 ml.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Albumina ludzka, trisodu cytrynian dwuwodny i sodu chlorek

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zawiera:

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
1 igłę dwustronną i 1 igłę z filtrem

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podawania dożylnego

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

EXP

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce. Przechowywać w opakowaniu oryginalnym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG  
1221 Wiedeń  
Austria

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/01/190/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)  
Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

CEPROTIN 500

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA FIOŁKĘ**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

CEPROTIN 500 j.m.  
Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
białko C z osocza ludzkiego  
iv.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

Po przygotowaniu roztworu zgodnie z zaleceniami jedna fiołka zawiera 100 j.m. białka C z osocza ludzkiego w 1 ml.

**6. INNE**

**WODA DO WSTRZYKIWAŃ**

5 ml jałowa woda do wstrzykiwań

**TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**NUMER SERII**

Lot

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

CEPROTIN 1000 j.m.

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
białko C z osocza ludzkiego

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Po przygotowaniu roztworu zgodnie z zaleceniami jedna fiolka zawiera 100 j.m. białka C z osocza ludzkiego w 1 ml.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Albumina ludzka, trisodu cytrynian dwuwodny i sodu chlorek.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zawiera:

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
1 igłę dwustronną i 1 igłę z filtrem

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podawania dożylnego

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**EXP**

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce. Przechowywać w opakowaniu oryginalnym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG  
1221 Wiedeń  
Austria

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/01/190/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)  
Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

CEPROTIN 1000

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA FIOŁKĘ**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

CEPROTIN 1000 j.m.  
Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
białko C z osocza ludzkiego  
iv.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

Po przygotowaniu roztworu zgodnie z zaleceniami jedna fiołka zawiera 100 j.m. białka C z osocza ludzkiego w 1 ml.

**6. INNE**

**WODA DO WSTRZYKIWAŃ**

10 ml jałowa woda do wstrzykiwań

**TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**NUMER SERII**

Lot



## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### CEPROTIN 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań białko C z osocza ludzkiego

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek CEPROTIN i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CEPROTIN
3. Jak stosować lek CEPROTIN
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek CEPROTIN
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek CEPROTIN i w jakim celu się go stosuje

CEPROTIN należy do grupy farmakoterapeutycznej o nazwie leki przeciwzakrzepowe. Ten lek zawiera białko C, naturalne białko, które jest wytwarzane w wątrobie i występuje we krwi. Białko C odgrywa ważną rolę w zapobieganiu nadmiernemu tworzeniu skrzepów i w ten sposób zapobiega i (lub) leczy zakrzepicę wewnątrznaczyniową.

CEPROTIN jest stosowany w leczeniu i zapobieganiu zakrzepowym i krwotocznym zmianom skórnym (zwanym plamicą piorunującą — purpura fulminans) u pacjentów z ciężkim wrodzonym niedoborem białka C. CEPROTIN może być również stosowany w leczeniu i zapobieganiu rzadkiemu powikłaniu po użyciu leków zmniejszających krzepliwość krwi (leki przeciwzakrzepowe zwane pochodnymi kumaryny), które prowadzić może do ciężkich zmian skórnych (martwicy). Dodatkowo CEPROTIN może być stosowany w leczeniu zakrzepów krwi (objawów zakrzepicy żyłnej).

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CEPROTIN

##### Kiedy nie stosować leku CEPROTIN

- jeśli pacjent ma uczulenie na białko C z osocza ludzkiego lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6), w tym białko mysie lub heparynę.

Tym niemniej, w przypadku zagrażających życiu powikłań zakrzepowych lekarz może zdecydować o kontynuowaniu leczenia lekiem CEPROTIN.

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku CEPROTIN należy omówić to z lekarzem, lub farmaceutą. Należy zachować szczególną ostrożność stosując lek CEPROTIN jeśli wystąpią objawy reakcji alergicznej. Do objawów alergii należą: wysypka, pokrzywka, trudności w oddychaniu, spadek ciśnienia krwi, ucisk w klatce piersiowej i wstrząs. W przypadku wystąpienia takich objawów

w trakcie podawania leku CEPROTIN, wstrzykiwanie należy przerwać. Objawy te mogą wskazywać na reakcję alergiczną na którykolwiek ze składników, na białko mysie lub heparynę. Preparat może zawierać śladowe ilości heparyny i (lub) białka mysiego jako pozostałości z procesu wytwarzania. W razie wystąpienia reakcji alergicznej lekarz zdecyduje o zastosowaniu właściwych środków terapeutycznych.

Jeśli lek jest używany u pacjentów z ciężkim wrodzonym niedoborem białka C, mogą wytworzyć się przeciwciała hamujące białko C i przez to osłabić działania leku. Jednakże, nie obserwowano tego w dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych.

Kiedy leki wytwarzane są z ludzkiej krwi lub osocza, to podejmowane są określone środki zapobiegania przenoszeniu zakażeń na pacjentów. Do tych środków zalicza się dokładną selekcję dawców krwi i osocza, aby upewnić się, że ci, którzy są w grupie ryzyka nosicielstwa infekcji są wykluczeni, oraz sprawdzanie pojedynczych próbek oddanej krwi i puli zebranego osocza pod kątem wirusów/infekcji. Wytwórcy takich produktów w procesie przetwarzania krwi i osocza włączają także procedury, które inaktywują lub usuwają wirusy. Pomimo takich środków, kiedy podawane są leki wytwarzane są z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia zakażenia. Ma to również zastosowanie wobec nieznanymi lub nowo powstałymi wirusów i innych rodzajów zakażeń.

Podejmowane środki uważane są za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak ludzki wirus niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B i zapalenia wątroby typu C, oraz bezotoczkowy wirus zapalenia wątroby typu A. Podejmowane środki mogą mieć ograniczoną wartość wobec wirusów bezotoczkowych, takich jak parwowirus B19. Zakażenie parwowirusem B19 może być poważne u kobiet w ciąży (zakażenie płodu) i dla osób z osłabieniem układu odporności lub u osób z niektórymi typami niedokrwistości (np. sferocytoza wrodzona, anemia hemolityczna).

Pacjentom otrzymującym regularnie lub w sposób powtarzany preparaty z białkiem C otrzymywane z osocza ludzkiego, lekarz może zalecić rozważenie szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B.

### **CEPROTIN a inne leki**

Interakcje z innymi lekami nie są obecnie znane.

Pomimo tego, należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje, nawet tych, które są dostępne bez recepty.

Jeśli zmienia się leczenie na doustne leki przeciwzakrzepowe, podawanie leku CEPROTIN należy kontynuować dopóki nie osiągnie się właściwego i stabilnego działania doustnego leku przeciwzakrzepowego we krwi.

### **Stosowanie leku CEPROTIN z jedzeniem i piciem**

Nie dotyczy.

### **Ciąża i karmienia piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Lekarz zdecyduje, czy można zastosować CEPROTIN w okresie ciąży i karmienia piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

CEPROTIN nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **Lek CEPROTIN zawiera sód**

Lek zawiera 22,5 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiolece. Odpowiada to 1,1% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

### **3. Jak stosować lek CEPROTIN**

CEPROTIN jest przeznaczony do podawania dożylnego (w postaci infuzji do żyły). Lek jest podawany pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w terapii substytucyjnej czynnikami/inhibitorami krzepnięcia, w ośrodkach gdzie możliwe jest monitorowanie aktywności białka C. Dawkowanie będzie różne zależnie od stanu klinicznego i masy ciała pacjenta.

#### **Dawkowanie**

Dawka, częstość podawania i czas trwania leczenia zależy od ciężkości niedoboru białka C, oraz od stanu klinicznego pacjenta i poziomu białka C w osoczu. Powinny one być dobierane na podstawie obserwacji skuteczności klinicznej i oceny wyników badań laboratoryjnych.

#### Leczenie ostrych stanów oraz profilaktyka krótkoterminowa

Początkowo należy uzyskać 100% (1 j.m./ml) aktywności białka C i utrzymywać ją powyżej 25% w okresie przeprowadzanego leczenia.

Dawka początkowa powinna wynosić od 60 do 80 j.m./kg mc. Lekarz zleci kilkukrotne pobrania krwi w trakcie leczenia w celu ustalenia czasu pozostawania białka C w organizmie.

Przed i podczas leczenia lekiem CEPROTIN zaleca się oznaczanie poziomu białka C w osoczu pacjenta poprzez pomiar aktywności białka C z wykorzystaniem chromogennego substratu.

Dawkowanie należy ustalać w oparciu o laboratoryjne oznaczenia aktywności białka C. W przypadkach ostrych stanów zakrzepowych oznaczenia należy wykonywać co 6 godzin do czasu aż stan pacjenta się ustabilizuje, a następnie dwa razy dziennie i zawsze bezpośrednio przed kolejnym podaniem leku. Należy pamiętać, że okres półtrwania białka C może być znacząco skrócony w określonych przypadkach klinicznych, takich jak ostra zakrzepica z płamicą piorunującą i martwicą skóry.

Jeśli odpowiedź na wstrzyknięcie leku CEPROTIN jest zadowalająca, dawkowanie leku można stopniowo zmniejszyć do podawania co 12 godzin, zapewniając minimalną aktywność białka C wynoszącą >25%.

Jeżeli białko C jest podawane w celach profilaktycznych, może być uzasadnione zapewnienie wyższego jego poziomu w przypadkach zwiększonego ryzyka zakrzepicy (takich jak zakażenie, uraz lub interwencja chirurgiczna).

#### Profilaktyka długoterminowa

W przypadku długoterminowego leczenia profilaktycznego, zalecana dawka wynosi od 45 do 60 j.m./kg mc. co 12 godzin. Należy oznaczać aktywność białka C w celu zapewnienia minimalnego poziomu wynoszącego 25% lub więcej.

W rzadkich przypadkach infuzja podskórna w dawce 250–350 j.m./kg mc. pozwalała uzyskać terapeutyczne poziomy białka C w osoczu u pacjentów bez dostępu żylnego.

W przypadku chorób nerek i (lub) wątroby należy poinformować o tym lekarza, gdyż może to wymagać odpowiedniego dostosowania leczenia.

#### Leczenie skojarzone

Podczas rozpoczynania stałego leczenia profilaktycznego doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, podawanie białka C można przerwać dopiero po osiągnięciu stabilnego efektu przeciwzakrzepowego ich działania (patrz punkt: Ważne informacje o niektórych składnikach CEPROTIN).

Na początku leczenia skojarzonego lekami przeciwzakrzepowymi (w szczególności antagonistami witaminy K) z białkiem C, należy utrzymać stabilny poziom aktywności białka C powyżej 0,25 j.m./ml przed rozpoczęciem leczenia przeciwzakrzepowego. Zaleca się ściśle monitorowanie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. International Normalized Ratio, INR). W leczeniu skojarzonym koncentratem białka C z lekami przeciwzakrzepowymi, zaleca się utrzymywanie minimalnego poziomu białka C na poziomie równym 10% lub większym.

W przypadku oporności na aktywowane białko C, która stanowi czynnik ryzyka wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych obecny nawet u 5% populacji w Europie, lekarz może zalecić odpowiednie dostosowanie terapii.

### **Podawanie**

CEPROTIN jest podawany w postaci wstrzyknięcia dożylnego po rozpuszczeniu proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w jałowej wodzie do wstrzykiwań. Zdecydowanie zaleca się, aby w przypadku każdego podania pacjentowi leku CEPROTIN odnotować nazwę i numer serii produktu, aby zachować informacje o stosowanych seriach leku.

CEPROTIN — liofilizowany proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, należy rozpuścić w dołączonym do opakowania rozpuszczalniku (jałowej wodzie do wstrzykiwań) używając jałowej igły dwustronnej. Zaleca się delikatne obracanie fiolką aż do całkowitego rozpuszczenia proszku.

Po rozpuszczeniu należy pobierać roztwór do jałowej jednorazowej strzykawki przez jałową igłę z filtrem. Do pobierania roztworu CEPROTIN z fiolki należy każdorazowo używać nowej igły z filtrem. Roztwór zawierający widoczne nierozpuszczalne cząstki nie nadaje się do użytku.

Gotowy roztwór należy podać natychmiast w postaci wstrzyknięcia dożylnego.

CEPROTIN należy podawać z szybkością nie większą niż 2 ml na minutę. Dzieciom o masie ciała poniżej 10 kg nie szybciej niż 0,2 ml/kg mc./min.

Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu, puste fiolki, użyte igły i strzykawki należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Częstość i czas trwania leczenia zależą będzie od ciężkości niedoboru białka C, wyników oznaczeń poziomów białka C w osoczu oraz od umiejscowienia i rozległości zakrzepicy.

W przypadku ostrej zakrzepicy konieczne może być podawanie CEPROTIN co 6 godzin. Częstość może być zmniejszana, jeżeli obniża się skłonność do tworzenia skrzeplin.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku CEPROTIN**

Należy ściśle przestrzegać wielkości dawek i częstości podawania zaleconych przez lekarza. W przypadku podania większej dawki leku CEPROTIN niż zalecana, należy jak najszybciej powiadomić lekarza.

### **Pominięcie zastosowania leku CEPROTIN**

Nie dotyczy

### **Przerwanie stosowania leku CEPROTIN**

Nie przerywać stosowania leku CEPROTIN bez porozumienia z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### 4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Po podaniu CEPROTIN mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

- Jak w przypadku każdego leku podawanego w postaci infuzji dożylniej możliwe są reakcje alergiczne, w tym ciężkie i potencjalnie zagrażające życiu reakcje (anafilaksja). Pacjent powinien zostać poinformowany o wczesnych objawach reakcji alergicznych, takich jak pieczenie i kłujący ból w miejscu podania, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, wysypka, pokrzywka, trudności w oddychaniu, nudności, ból głowy, letarg, spadek ciśnienia i ucisk w klatce piersiowej.
- W trakcie badań klinicznych rzadko (w mniej niż 1 przypadku na 1000 podań leku pacjentom) obserwowano następujące działania niepożądane: swędzenie (świąd), wysypka i zawroty głowy.
- Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano w przebiegu leczenia przypadki niepokoju, nadmiernego pocenia się, a także bólu i zaczerwienienia w miejscu wstrzyknięcia.

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

#### 5. **Jak przechowywać lek CEPROTIN**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po: EXP.

Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Sporządzony roztwór należy zużyć natychmiast.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

#### 6. **Zawartość opakowania i inne informacje**

##### **Co zawiera lek CEPROTIN**

Proszek:

- Substancją czynną leku jest ludzkie białko C
- Pozostałe składniki to albumina ludzka, trisodu cytrynian dwuwodny i sodu chlorek. Jako rozpuszczalnik stosowana jest jałowa woda do wstrzykiwań.

##### **Jak wygląda lek CEPROTIN i co zawiera opakowanie**

CEPROTIN ma postać proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i jest białym lub kremowym proszkiem lub kruchą substancją. Po rozpuszczeniu roztwór jest bezbarwny lub lekko żółtawy, przezroczysty lub lekko opalizujący oraz całkowicie pozbawiony widocznych cząstek.

Do każdego opakowania dołączona jest także 1 igła dwustronna i 1 igła z filtrem.

## **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Wiedeń  
Austria

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

### **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**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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

### **France**

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

### **Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
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

**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

**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

**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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.



## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### CEPROTIN 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań białko C z osocza ludzkiego

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek CEPROTIN i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CEPROTIN
3. Jak stosować lek CEPROTIN
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek CEPROTIN
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek CEPROTIN i w jakim celu się go stosuje

CEPROTIN należy do grupy farmakoterapeutycznej o nazwie leki przeciwzakrzepowe. Ten lek zawiera białko C, naturalne białko, które jest wytwarzane w wątrobie i występuje we krwi. Białko C odgrywa ważną rolę w zapobieganiu nadmiernemu tworzeniu skrzepów i w ten sposób zapobiega i (lub) leczy zakrzepicę wewnątrznaczyniową.

CEPROTIN jest stosowany w leczeniu i zapobieganiu zakrzepowym i krwotocznym zmianom skórnym (zwanym plamicą piorunującą — purpura fulminans) u pacjentów z ciężkim wrodzonym niedoborem białka C. CEPROTIN może być również stosowany w leczeniu i zapobieganiu rzadkiemu powikłaniu po użyciu leków zmniejszających krzepliwość krwi (leki przeciwzakrzepowe zwane pochodnymi kumaryny), które prowadzić może do ciężkich zmian skórnych (martwicy). Dodatkowo CEPROTIN może być stosowany w leczeniu zakrzepów krwi (objawów zakrzepicy żyłnej).

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CEPROTIN

##### Kiedy nie stosować leku CEPROTIN

- jeśli pacjent ma uczulenie na białko C z osocza ludzkiego lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6), w tym białko mysie lub heparynę.

Tym niemniej, w przypadku zagrażających życiu powikłań zakrzepowych lekarz może zdecydować o kontynuowaniu leczenia lekiem CEPROTIN.

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku CEPROTIN należy omówić to z lekarzem, lub farmaceutą. Należy zachować szczególną ostrożność stosując lek CEPROTIN jeśli wystąpią objawy reakcji alergicznej. Do objawów alergii należą: wysypka, pokrzywka, trudności w oddychaniu, spadek ciśnienia krwi, ucisk w klatce piersiowej i wstrząs. W przypadku wystąpienia takich objawów

w trakcie podawania leku CEPROTIN, wstrzykiwanie należy przerwać. Objawy te mogą wskazywać na reakcję alergiczną na którykolwiek ze składników, na białko mysie lub heparynę. Preparat może zawierać śladowe ilości heparyny i (lub) białka mysiego jako pozostałości z procesu wytwarzania. W razie wystąpienia reakcji alergiczej lekarz zdecyduje o zastosowaniu właściwych środków terapeutycznych.

Jeśli lek jest używany u pacjentów z ciężkim wrodzonym niedoborem białka C, mogą wytworzyć się przeciwciała hamujące białko C i przez to osłabić działania leku. Jednakże, nie obserwowano tego w dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych.

Kiedy leki wytwarzane są z ludzkiej krwi lub osocza, to podejmowane są określone środki zapobiegania przenoszeniu zakażeń na pacjentów. Do tych środków zalicza się dokładną selekcję dawców krwi i osocza, aby upewnić się, że ci, którzy są w grupie ryzyka nosicielstwa infekcji są wykluczeni, oraz sprawdzanie pojedynczych próbek oddanej krwi i puli zebranego osocza pod kątem wirusów/infekcji. Wytwórcy takich produktów w procesie przetwarzania krwi i osocza włączają także procedury, które inaktywują lub usuwają wirusy. Pomimo takich środków, kiedy podawane są leki wytwarzane są z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia zakażenia. Ma to również zastosowanie wobec nieznanymi lub nowo powstałymi wirusów i innych rodzajów zakażeń.

Podejmowane środki uważane są za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak ludzki wirus niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B i zapalenia wątroby typu C, oraz bezotoczkowy wirus zapalenia wątroby typu A. Podejmowane środki mogą mieć ograniczoną wartość wobec wirusów bezotoczkowych, takich jak parwowirus B19. Zakażenie parwowirusem B19 może być poważne u kobiet w ciąży (zakażenie płodu) i dla osób z osłabieniem układu odporności lub u osób z niektórymi typami niedokrwistości (np. sferocytoza wrodzona, anemia hemolityczna).

Pacjentom otrzymującym regularnie lub w sposób powtarzany preparaty z białkiem C otrzymywane z osocza ludzkiego, lekarz może zalecić rozważenie szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B.

### **CEPROTIN a inne leki**

Interakcje z innymi lekami nie są obecnie znane.

Pomimo tego, należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje, nawet tych, które są dostępne bez recepty.

Jeśli zmienia się leczenie na doustne leki przeciwzakrzepowe, podawanie leku CEPROTIN należy kontynuować dopóki nie osiągnie się właściwego i stabilnego działania doustnego leku przeciwzakrzepowego we krwi.

### **Stosowanie leku CEPROTIN z jedzeniem i piciem**

Nie dotyczy.

### **Ciąża i karmienia piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Lekarz zdecyduje, czy można zastosować CEPROTIN w okresie ciąży i karmienia piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

CEPROTIN nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **Lek CEPROTIN zawiera sód**

Lek zawiera 44,9 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiołce. Odpowiada to 2,2% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

### **3. Jak stosować lek CEPROTIN**

CEPROTIN jest przeznaczony do podawania dożylnego (w postaci infuzji do żyły). Lek jest podawany pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w terapii substytucyjnej czynnikami/inhibitorami krzepnięcia, w ośrodkach gdzie możliwe jest monitorowanie aktywności białka C. Dawkowanie będzie różne zależnie od stanu klinicznego i masy ciała pacjenta.

#### **Dawkowanie**

Dawka, częstość podawania i czas trwania leczenia zależy od ciężkości niedoboru białka C, oraz od stanu klinicznego pacjenta i poziomu białka C w osoczu. Powinny one być dobierane na podstawie obserwacji skuteczności klinicznej i oceny wyników badań laboratoryjnych.

#### Leczenie ostrych stanów oraz profilaktyka krótkoterminowa

Początkowo należy uzyskać 100% (1 j.m./ml) aktywności białka C i utrzymywać ją powyżej 25% w okresie przeprowadzanego leczenia.

Dawka początkowa powinna wynosić od 60 do 80 j.m./kg mc. Lekarz zleci kilkukrotne pobrania krwi w trakcie leczenia w celu ustalenia czasu pozostawania białka C w organizmie.

Przed i podczas leczenia lekiem CEPROTIN zaleca się oznaczanie poziomu białka C w osoczu pacjenta poprzez pomiar aktywności białka C z wykorzystaniem chromogennego substratu.

Dawkowanie należy ustalać w oparciu o laboratoryjne oznaczenia aktywności białka C. W przypadkach ostrych stanów zakrzepowych oznaczenia należy wykonywać co 6 godzin do czasu aż stan pacjenta się ustabilizuje, a następnie dwa razy dziennie i zawsze bezpośrednio przed kolejnym podaniem leku. Należy pamiętać, że okres półtrwania białka C może być znacząco skrócony w określonych przypadkach klinicznych, takich jak ostra zakrzepica z płamicą piorunującą i martwicą skóry.

Jeśli odpowiedź na wstrzyknięcie leku CEPROTIN jest zadowalająca, dawkowanie leku można stopniowo zmniejszyć do podawania co 12 godzin, zapewniając minimalną aktywność białka C wynoszącą >25%.

Jeżeli białko C jest podawane w celach profilaktycznych, może być uzasadnione zapewnienie wyższego jego poziomu w przypadkach zwiększonego ryzyka zakrzepicy (takich jak zakażenie, uraz lub interwencja chirurgiczna).

#### Profilaktyka długoterminowa

W przypadku długoterminowego leczenia profilaktycznego, zalecana dawka wynosi od 45 do 60 j.m./kg mc. co 12 godzin. Należy oznaczać aktywność białka C w celu zapewnienia minimalnego poziomu wynoszącego 25% lub więcej.

W rzadkich przypadkach infuzja podskórna w dawce 250–350 j.m./kg mc. pozwalała uzyskać terapeutyczne poziomy białka C w osoczu u pacjentów bez dostępu żylnego.

W przypadku chorób nerek i (lub) wątroby należy poinformować o tym lekarza, gdyż może to wymagać odpowiedniego dostosowania leczenia.

### Leczenie skojarzone

Podczas rozpoczynania stałego leczenia profilaktycznego doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, podawanie białka C można przerwać dopiero po osiągnięciu stabilnego efektu przeciwzakrzepowego ich działania (patrz punkt: Ważne informacje o niektórych składnikach CEPROTIN).

Na początku leczenia skojarzonego lekami przeciwzakrzepowymi (w szczególności antagonistami witaminy K) z białkiem C, należy utrzymać stabilny poziom aktywności białka C powyżej 0,25 j.m./ml przed rozpoczęciem leczenia przeciwzakrzepowego. Zaleca się ściśle monitorowanie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. International Normalized Ratio, INR). W leczeniu skojarzonym koncentratem białka C z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, zaleca się utrzymywanie minimalnego poziomu białka C na poziomie równym 10% lub większym.

W przypadku oporności na aktywowane białko C, która stanowi czynnik ryzyka wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych obecny nawet u 5% populacji w Europie, lekarz może zalecić odpowiednie dostosowanie terapii.

### **Podawanie**

CEPROTIN jest podawany w postaci wstrzyknięcia dożylnego po rozpuszczeniu proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w jałowej wodzie do wstrzykiwań. Zdecydowanie zaleca się, aby w przypadku każdego podania pacjentowi leku CEPROTIN odnotować nazwę i numer serii produktu, aby zachować informacje o stosowanych seriach leku.

CEPROTIN — liofilizowany proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, należy rozpuścić w dołączonym do opakowania rozpuszczalniku (jałowej wodzie do wstrzykiwań) używając jałowej igły dwustronnej. Zaleca się delikatne obracanie fiołką aż do całkowitego rozpuszczenia proszku.

Po rozpuszczeniu należy pobierać roztwór do jałowej jednorazowej strzykawki przez jałową igłę z filtrem. Do pobierania roztworu CEPROTIN z fiołki należy każdorazowo używać nowej igły z filtrem. Roztwór zawierający widoczne nierozpuszczalne cząstki nie nadaje się do użytku.

Gotowy roztwór należy podać natychmiast w postaci wstrzyknięcia dożylnego.

CEPROTIN należy podawać z szybkością nie większą niż 2 ml na minutę. Dzieciom o masie ciała poniżej 10 kg nie szybciej niż 0,2 ml/kg mc./min.

Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu, puste fiołki, użyte igły i strzykawki należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Częstość i czas trwania leczenia zależą będzie od ciężkości niedoboru białka C, wyników oznaczeń poziomów białka C w osoczu oraz od umiejscowienia i rozległości zakrzepicy.

W przypadku ostrej zakrzepicy konieczne może być podawanie CEPROTIN co 6 godzin. Częstość może być zmniejszana, jeżeli obniża się skłonność do tworzenia skrzeplin.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku CEPROTIN**

Należy ściśle przestrzegać wielkości dawek i częstości podawania zaleconych przez lekarza. W przypadku podania większej dawki leku CEPROTINU niż zalecana, należy jak najszybciej powiadomić lekarza

### **Pominięcie zastosowania leku CEPROTIN**

Nie dotyczy

## **Przerwanie stosowania leku CEPROTIN**

Nie przerywać stosowania leku CEPROTIN bez porozumienia z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Po podaniu CEPROTIN mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

- Jak w przypadku każdego leku podawanego w postaci infuzji dożylniej możliwe są reakcje alergiczne, w tym ciężkie i potencjalnie zagrażające życiu reakcje (anafilaksja). Pacjent powinien zostać poinformowany o wczesnych objawach reakcji alergicznych, takich jak pieczenie i kłujący ból w miejscu podania, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, wysypka, pokrzywka, trudności w oddychaniu, nudności, ból głowy, letarg, spadek ciśnienia i ucisk w klatce piersiowej.
- W trakcie badań klinicznych rzadko (w mniej niż 1 przypadku na 1000 podań leku pacjentom) obserwowano następujące działania niepożądane: swędzenie (świąd), wysypka i zawroty głowy.
- Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano w przebiegu leczenia przypadki niepokoju, nadmiernego pocenia się, a także bólu i zaczerwienienia w miejscu wstrzyknięcia.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### **5. Jak przechowywać lek CEPROTIN**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po: EXP.

Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Sporządzony roztwór należy zużyć natychmiast.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

### **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

#### **Co zawiera lek CEPROTIN**

Proszek:

- Substancją czynną leku jest ludzkie białko C
- Pozostałe składniki to albumina ludzka, trisodu cytrynian dwuwodny i sodu chlorek. Jako rozpuszczalnik stosowana jest jałowa woda do wstrzykiwań.

## **Jak wygląda lek CEPROTIN i co zawiera opakowanie**

CEPROTIN ma postać proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i jest białym lub kremowym proszkiem lub kruchą substancją. Po rozpuszczeniu roztwór jest bezbarwny lub lekko żółtawy, przezroczysty lub lekko opalizujący oraz całkowicie pozbawiony widocznych cząstek.

Do każdego opakowania dołączona jest także 1 igła dwustronna i 1 igła z filtrem.

## **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Wiedeń  
Austria

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

### **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**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
Tel: +48223062447  
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

**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

**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

**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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: .**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.