

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

CEPROTIN 500 UI pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Proteína C derivada de plasma humano purificada através de anticorpos monoclonais de rato. CEPROTIN 500 UI* é preparado sob a forma de pó contendo nominalmente 500 UI de proteína C humana por recipiente. O medicamento reconstituído com 5 ml de água para preparações injetáveis contém aproximadamente 100 UI/ml de proteína C humana.

A potência (UI) é determinada usando um método de substrato cromogénico contra o Padrão Internacional da Organização Mundial de Saúde (OMS).

*1 Unidade Internacional (UI) de proteína C corresponde à atividade de proteína C determinada amidoliticamente em 1ml de plasma normal.

Excipientes com efeito conhecido:

Este medicamento contém 22,5 mg de sódio por frasco para injetáveis.
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Proteína C humana, pó e solvente para solução injetável.

Pó branco ou creme liofilizado ou um sólido friável. Após reconstituição a solução tem um pH entre 6,7 e 7,3 e uma osmolalidade não inferior a 240 mosmol/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

CEPROTIN é indicado para profilaxia e tratamento de púrpura fulminante, necrose da pele induzida pela cumarina e acontecimentos trombóticos venosos em doentes com deficiência congénita grave em proteína C.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com CEPROTIN deverá ser iniciado sob a vigilância de um médico com experiência em terapêutica substitutiva com fatores/inibidores de coagulação onde é possível a monitorização da atividade da proteína C.

Posologia

A dose deverá ser ajustada com base na avaliação laboratorial para cada caso individual.

Tratamento de episódios agudos e profilaxia a curto prazo (incluindo procedimentos invasivos)

Inicialmente deverá ser atingida uma atividade de proteína C de 100% (1 UI/ml) e a atividade deverá ser mantida acima de 25% durante o tratamento.

Recomenda-se a administração de uma dose inicial de 60 a 80 UI/kg para a determinação da recuperação e tempo de semi-vida.

Antes e durante o tratamento com CEPROTIN é recomendada a medição da atividade da proteína C, usando substratos cromogénicos, para a determinação do nível plasmático de proteína C no doente.

A dosagem deverá ser calculada com base nas determinações laboratoriais da atividade da proteína C. Em caso de situação trombótica aguda a determinação laboratorial da atividade da proteína C deverá ser realizada de 6 em 6 horas até à estabilização do doente e, depois disso, duas vezes por dia e sempre imediatamente antes da próxima injeção. O tempo de semi-vida da proteína C pode ser seriamente reduzido em determinadas condições clínicas tais como trombose aguda com púrpura fulminante e necrose da pele.

Se a resposta à injeção de CEPROTIN for satisfatória (medida através de ensaios cromogénicos), a dose pode ser gradualmente reduzida para uma administração a cada 12 horas, assegurando atividade da proteína C >25% (>0,25 UI/ml).

Os doentes tratados durante a fase aguda da sua doença podem desenvolver aumentos muito inferiores da atividade da proteína C. A grande variação das respostas individuais implica que os efeitos de CEPROTIN sobre os parâmetros da coagulação devam ser verificados regularmente.

monitorizados Em doentes a receber administração profilática de proteína C, podem ser garantidos níveis mínimos mais elevados em situações de risco aumentado de trombose (tais como infeção, trauma ou intervenção cirúrgica).

Profilaxia a longo prazo

Para o tratamento profilático a longo prazo, é recomendada a dose de 45 a 60 UI/kg a cada 12 horas. A medição da atividade da proteína C deve ser realizada para assegurar níveis de 25% ou superiores. A dose e frequência das perfusões devem ser ajustadas em conformidade.

Em casos raros e excecionais, a perfusão subcutânea de 250-350 UI/kg permitiu a produção de níveis plasmáticos de proteína C terapêuticos em doentes sem acesso intravenoso.

Tratamento de combinação

Se o doente for colocado em profilaxia permanente com anticoagulantes orais, a terapêutica substitutiva com proteína C deverá ser interrompida apenas quando for obtida uma anticoagulação estável (ver secção 4.5). Além disso, durante a iniciação da terapêutica anticoagulante oral recomenda-se a utilização de uma dose baixa sendo ajustada incrementalmente, em vez do uso de uma dose de carga padrão.

No início de um tratamento de combinação de anticoagulantes (especialmente antagonistas da vitamina K) com proteína C, devem ser mantidos níveis estáveis de atividade da proteína C acima de 0,25 UI/ml (cromogénico) antes de se iniciar a anticoagulação. Recomenda-se a monitorização atenta do rácio normalizado internacional (INR). Na combinação de concentrado de proteína C e anticoagulantes orais, é recomendado que se mantenha um nível de proteína C de cerca de 10% ou mais.

Populações especiais

População pediátrica

Com base na limitada experiência clínica em crianças, a partir de relatórios e estudos abrangendo 83 doentes, as orientações das doses para adultos são consideradas válidas para recém-nascidos e doentes pediátricos (ver secção 5.1).

Resistência à proteína C ativada

Em doentes com deficiência congénita grave em proteína C **combinada** e com resistência à proteína C ativada, existem dados clínicos limitados para apoiar a segurança e eficácia de CEPROTIN.

Compromisso renal e/ou hepático

A segurança e eficácia de CEPROTIN em doentes com compromisso renal e/ou hepático não foram estabelecidas. Os doentes com qualquer uma destas condições devem ser monitorizados mais cuidadosamente .

Modo de administração

CEPROTIN é administrado através de injeção intravenosa após a reconstituição do pó para solução injetável com água para preparações injetáveis.

CEPROTIN deverá ser administrado a uma velocidade de injeção máxima de 2 ml por minuto, exceto em crianças com peso corporal inferior a 10 kg, em que a velocidade de injeção não deverá ser superior a 0,2 ml/kg/min.

Tal como para qualquer outro produto proteico intravenoso, são possíveis reações de hipersensibilidade de tipo alérgico. Na eventualidade de surgirem sintomas alérgicos que são de natureza aguda e põem a vida em risco, a administração deverá ser realizada dentro do alcance das faculdades que permitem a manutenção da vida.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, às proteínas do rato ou heparina, exceto para o controlo de complicações trombóticas que põem em perigo a vida.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Hipersensibilidade

Uma vez que não pode ser excluído o risco de uma reação de hipersensibilidade de tipo alérgico, os doentes deverão ser informados dos sinais precoces das reações de hipersensibilidade incluindo erupções cutâneas, urticária generalizada, opressão torácica, respiração ruidosa, hipotensão e anafilaxia. Se ocorrerem estes sintomas, o doente deve informar o médico. Recomenda-se a interrupção imediata da utilização do medicamento.

Em caso de choque, deverão ser seguidas as atuais práticas clínicas padrão para o tratamento do choque.

mais cuidadosamente

Inibidores

Se a preparação for utilizada em doentes com deficiência congénita grave em proteína C, podem desenvolver-se anticorpos inibidores da proteína C.

Agentes transmissíveis

Medidas padronizadas para prevenir infeções resultantes da utilização de medicamentos preparados a partir do plasma ou sangue humano incluem a seleção dos doadores, a triagem das doações individuais e pools de plasma para marcadores específicos de infeção e a inclusão no fabrico de etapas eficientes na inativação/remoção de vírus. Apesar disto, quando são administrados medicamentos

preparados a partir do plasma ou sangue humano, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e outros agentes patogénicos.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus com envelope tais como HIV, HBV e HCV, e para os vírus sem envelope HAV.

As medidas tomadas podem ser de valor limitado contra vírus sem envelope tais como Parvovírus B19. A infeção por Parvovírus B19 pode ser grave em mulheres grávidas (infeção fetal) e em indivíduos com imunodeficiência ou com aumento da eritropoiese (p. ex., anemia hemolítica).

Deve ser considerada a vacinação adequada (hepatite A e B) em doentes com receção regular/repetida de produtos de proteína C derivada do plasma humano.

Trombocitopenia induzida por heparina (TIH)

CEPROTIN pode conter quantidades vestigiais de heparina. Podem ser observadas reações alérgicas induzidas pela heparina as quais podem ser associadas a uma diminuição rápida do número de trombócitos (TIH). Em doentes com trombocitopenia induzida pela heparina podem ocorrer sintomas, tais como trombose arterial e venosa, coagulação intravascular disseminada, púrpura, petéquia e hemorragia gastrointestinal (melenas). Em caso de suspeita de trombocitopenia induzida pela heparina, o número de trombócitos deverá ser determinado imediatamente e, se necessário, a terapêutica com CEPROTIN deverá ser interrompida. É complicado identificar a trombocitopenia induzida pela heparina, uma vez que estes sintomas podem estar já presentes em doentes na fase aguda com deficiência congénita grave em proteína C. Estes doentes com trombocitopenia induzida pela heparina deverão evitar o uso futuro de medicamentos contendo heparina.

Medicamentos anticoagulantes concomitantes

No contexto da experiência clínica foram observados vários episódios hemorrágicos. A medicação anticoagulante concomitante (tal como heparina) pode ter sido responsável por estes episódios hemorrágicos. Contudo, não pode ser completamente posta de parte a hipótese de que a administração de CEPROTIN tenha também contribuído para estes acontecimentos hemorrágicos.

Sódio

Este medicamento contém 22,5 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 1,1% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Atualmente não são conhecidas interações com outros medicamentos.

Interação com antagonistas de Vitamina K

Em doentes a iniciar tratamento com anticoagulantes orais pertencentes à classe dos antagonistas da vitamina K (p. ex. varfarina), pode surgir um estado hipercoagulável temporário antes de se verificar o efeito anticoagulante desejado. Este efeito temporário pode ser explicado pelo facto de a proteína C, sendo uma proteína plasmática dependente da vitamina K, ter um tempo de semi-vida inferior à maioria das proteínas dependentes da vitamina K (*i.e.* II, IX e X). Subsequentemente, na fase inicial do tratamento, a atividade da proteína C é mais rapidamente suprimida do que a dos fatores de procoagulação. Por esta razão, se o doente for mudado para anticoagulantes orais, a terapêutica substitutiva com proteína C deverá ser continuada até ser obtida a anticoagulação estável. Apesar da necrose da pele induzida pela varfarina poder ocorrer em qualquer doente durante o início da terapêutica anticoagulante oral, os indivíduos com deficiência congénita em proteína C encontram-se particularmente em risco (ver secção 4.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Apesar de CEPROTIN ter sido usado de forma segura no tratamento de grávidas com deficiência em proteína C, a segurança da utilização na gravidez humana não foi estabelecida em ensaios clínicos controlados. Além disso, não está disponível informação sobre a excreção da proteína C no leite. Por esta razão, o benefício da utilização de CEPROTIN durante a gravidez ou aleitamento deverá ser avaliado contra o risco para a mãe e para o filho e deverá ser usado apenas se estritamente necessário.

Para obter informações sobre a infeção com o Parvovírus B19, ver secção 4.4.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de CEPROTIN sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Como com qualquer medicamento intravenoso são possíveis reações de hipersensibilidade de tipo alérgico. Os doentes devem ser informados sobre os primeiros sinais das reações de hipersensibilidade que podem incluir angioedema, sensação de queimadura e picadas no local da injeção, arrepios, rubor, erupções cutâneas, prurido, urticária generalizada, dor de cabeça, hipotensão, letargia, náuseas, insónias, taquicardia, opressão torácica, zumbidos nos ouvidos, vômitos e respiração ruidosa. Os doentes devem ser avisados para entrarem em contacto imediato com o seu médico se ocorrerem estes sintomas (ver secção 4.4).

Tabela de reações adversas

Durante estudos clínicos com CEPROTIN, foram notificadas um total de 3 reações adversas (RAMs) não graves em 1 de 67 doentes envolvidos (erupção cutânea e prurido (agrupados como hipersensibilidade) e tonturas). No total foram administradas 6375 administrações de CEPROTIN.

A frequência é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), muito raros ($< 1/10\ 000$) ou desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

A distribuição das reações adversas é a seguinte:

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa	Termo preferencial	Categoria de frequência por perfusões
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Erupção cutânea	Raros
		Prurido	Raros
Doenças do sistema nervoso	Tonturas	Tonturas	Raros

Experiência pós-comercialização

Foram relatadas as seguintes RAMs na experiência pós-comercialização e a frequência destas RAMs é desconhecida:

Perturbações do foro psiquiátrico: irrequietude

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: hiperidrose

Perturbações gerais e alterações no local de administração: reação no local da injeção

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não foram observados casos de sobredosagem com CEPROTIN.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: grupo antitrombóticos; código ATC: B01AD12.

Mecanismo de ação

A proteína C é uma glicoproteína anticoagulante dependente da vitamina K, sintetizada no fígado. É convertida em proteína C ativada pelo complexo trombina/trombomodulina na superfície endotelial. A proteína C ativada é uma serina protease com potentes efeitos anticoagulantes, especialmente na presença do seu cofator, proteína S. A proteína C ativada manifesta o seu efeito através da inativação das formas ativadas dos fatores V e VIII provocando uma diminuição na formação da trombina. A proteína C ativada demonstrou também possuir efeitos profibrinolíticos.

A administração intravenosa de CEPROTIN promove o aumento imediato mas temporário dos níveis plasmáticos de proteína C. A terapêutica substitutiva com proteína C em doentes com deficiência em proteína C é suposta controlar ou – quando administrada de forma profilática – prevenir complicações trombóticas.

Eficácia clínica

Um estudo clínico prospetivo, multicêntrico, aberto, não randomizado, de 3 partes, fase 2/3 em indivíduos com deficiência congénita grave em Proteína C para avaliar a eficácia e segurança do Concentrado de Proteína C foi concluído (estudo principal 400101). Este estudo envolveu 18 indivíduos com deficiência congénita grave em proteína C definida como nível de atividade da proteína C <20% e com idade média de 5,8 anos (intervalo de 0 a 26 anos). No grupo de profilaxia de longo prazo, a idade mediana foi de 2,8 anos (variação de 0 a 22 anos). Um total de 24 episódios de púrpura fulminante (PF), necrose cutânea induzida por cumarina (CISN) e outros acontecimentos tromboembólicos vasculares foram tratados com CEPROTIN em 11 indivíduos. Sete cursos de profilaxia de curto prazo antes da cirurgia ou início da terapia de anticoagulação e 8 cursos de profilaxia de longo prazo foram analisados. Os resultados deste estudo demonstram que CEPROTIN é eficaz para o tratamento de episódios trombóticos agudos e apoiam o uso de CEPROTIN para tratamento profilático trombótico de curto e longo prazo.

Outra experiência com CEPROTIN que abrange notificações e um estudo clínico em 69 doentes pediátricos com deficiência em proteína C adquirida. Este estudo é um estudo aleatório, duplamente cego, controlado com placebo para determinação da dose, na indicação de deficiência de proteína C adquirida devido a sepsis meningocócica (IMAG 112). As notificações sugerem que CEPROTIN é bem tolerado em crianças e bebés.

As dosagens dos estudos acima referidos, que abrangem 87 doentes, indicam que as orientações das doses para adultos também são válidas para recém-nascidos e doentes pediátricos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

21 indivíduos assintomáticos com deficiência em proteína C homozigótica ou heterozigótica dupla foram avaliados relativamente aos parâmetros farmacocinéticos. A atividade plasmática da proteína C foi determinada através do doseamento cromogénico. Os tempos de semi-vida individuais variaram de 4,4 a 15,8 horas usando um modelo compartimental e de 4,9 a 14,7 usando o método não compartimental. O intervalo de recuperação individual aumentou de 0,50 para 1,76 [(UI/dL)/(UI/kg)]. Os doentes diferiam significativamente em idade, peso corporal e volume plasmático.

Em doentes com doença trombotica aguda o aumento incremental dos níveis plasmáticos em proteína C assim como do tempo de semi-vida podem ser consideravelmente reduzidos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A proteína C contida em CEPROTIN é um constituinte normal do plasma humano e atua como a proteína C endógena. Por este motivo, não são considerados necessários estudos experimentais relativamente aos efeitos carcinogénicos ou mutagénicos, particularmente em espécies heterólogas.

Os testes de toxicidade de dose única demonstraram que mesmo doses várias vezes superiores à dosagem recomendada no ser humano por quilograma de peso corporal (10 vezes superiores) não provocaram efeitos tóxicos em roedores.

No teste de Ames realizado, CEPROTIN provou não ter efeito mutagénico.

Os testes de toxicidade de dose múltipla não foram realizados porque a experiência existente com preparações de coagulação revelou serem de valor limitado. A diferença existente entre as espécies recetoras utilizadas e a proteína C humana resulta inevitavelmente numa resposta imunitária com formação de anticorpos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

Albumina humana
Citrato trissódico di-hidratado
Cloreto de sódio

Solvente

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após reconstituição a solução deverá ser usada imediatamente.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

500 UI e 1000 UI: O pó de CEPROTIN é fornecido em frascos para injetáveis de vidro neutro hidrolítico de tipo I (500 UI) e de tipo II (1000 UI).

O solvente é fornecido em frascos para injetáveis de vidro neutro hidrolítico de tipo I. Os frascos para injetáveis do produto e do solvente são fechados com rolhas de borracha de butilo.

Cada embalagem contém também:

- uma agulha de transferência;
- uma agulha filtro.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e de manuseamento

Reconstituir o pó liofilizado CEPROTIN para solução injetável, com o solvente fornecido (água para preparações injetáveis) utilizando a agulha de transferência estéril. Rodar suavemente o frasco até a completa dissolução do pó. Após reconstituição a solução é incolor a ligeiramente amarela e transparente a ligeiramente opalescente, livre de partículas visíveis.

A solução é retirada através da agulha filtro estéril para o interior de uma seringa descartável estéril. Deverá ser usada uma agulha filtro nova, não usada, para retirar o conteúdo de cada frasco de CEPROTIN reconstituído. A solução deverá ser eliminada se forem observadas partículas visíveis.

A solução reconstituída deverá ser imediatamente administrada por injeção intravenosa.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Áustria

8. Número da Autorização de Introdução no Mercado

EU/1/01/190/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 julho 2001

Data da última renovação: 16 julho 2006

10. Data da revisão do texto

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

CEPROTIN 1000 UI pó e solvente para solução injetável.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Proteína C derivada de plasma humano purificada através de anticorpos monoclonais de rato. CEPROTIN 1000 UI* é preparado sob a forma de pó contendo nominalmente 1000 UI de proteína C humana por recipiente. O medicamento reconstituído com 10 ml de água para preparações injetáveis contém aproximadamente 100 UI/ml de proteína C humana.

A potência (UI) é determinada usando um método de substrato cromogénico contra o Padrão Internacional da Organização Mundial de Saúde (OMS).

*1 Unidade Internacional (UI) de proteína C corresponde à atividade de proteína C determinada amidoliticamente em 1ml de plasma normal.

Excipientes com efeito conhecido:

Este medicamento contém 44,9 mg de sódio por frasco para injetáveis.
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Proteína C humana, pó e solvente para solução injetável.

Pó branco ou creme liofilizado ou um sólido friável. Após reconstituição a solução tem um pH entre 6,7 e 7,3 e uma osmolalidade não inferior a 240 mosmol/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

CEPROTIN é indicado para profilaxia e tratamento de púrpura fulminante, necrose da pele induzida pela cumarina e acontecimentos trombóticos venosos em doentes com deficiência congénita grave em proteína C.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com CEPROTIN deverá ser iniciado sob a vigilância de um médico com experiência em terapêutica substitutiva com fatores/inibidores de coagulação onde é possível a monitorização da atividade da proteína C.

Posologia

A dose deverá ser ajustada com base na avaliação laboratorial para cada caso individual.

Tratamento de episódios agudos e profilaxia a curto prazo (incluindo procedimentos invasivos)
Inicialmente deverá ser atingida uma atividade de proteína C de 100% (1 UI/ml) e a atividade deverá ser mantida acima de 25% durante o tratamento.

Recomenda-se a administração de uma dose inicial de 60 a 80 UI/kg para a determinação da recuperação e tempo de semi-vida. Antes e durante o tratamento com CEPROTIN é recomendada

a medição da atividade da proteína C, usando substratos cromogénicos, para a determinação do nível plasmático de proteína C no doente.

A dosagem deverá ser calculada com base nas determinações laboratoriais da atividade da proteína C. Em caso de situação trombótica aguda a determinação laboratorial da atividade da proteína C deverá ser realizada de 6 em 6 horas até à estabilização do doente e, depois disso, duas vezes por dia e sempre imediatamente antes da próxima injeção. O tempo de semi-vida da proteína C pode ser seriamente reduzido em determinadas condições clínicas tais como trombose aguda com púrpura fulminante e necrose da pele.

Se a resposta à injeção de CEPROTIN for satisfatória (medida através de ensaios cromogénicos), a dose pode ser gradualmente reduzida para uma administração a cada 12 horas, assegurando atividade da proteína C >25% (>0,25 UI/ml).

Os doentes tratados durante a fase aguda da sua doença podem desenvolver aumentos muito inferiores da atividade da proteína C. A grande variação das respostas individuais implica que os efeitos de CEPROTIN sobre os parâmetros da coagulação devam ser verificados regularmente.

mais cuidadosamente Em doentes a receber administração profilática de proteína C, podem ser garantidos níveis mínimos mais elevados em situações de risco aumentado de trombose (tais como infeção, trauma ou intervenção cirúrgica).

Profilaxia a longo prazo

Para o tratamento profilático a longo prazo, é recomendada a dose de 45 a 60 UI/kg a cada 12 horas. A medição da atividade da proteína C deve ser realizada para assegurar níveis de 25% ou superiores. A dose e frequência das perfusões devem ser ajustadas em conformidade.

Em casos raros e excecionais, a perfusão subcutânea de 250-350 UI/kg permitiu a produção de níveis plasmáticos de proteína C terapêuticos em doentes sem acesso intravenoso.

Tratamento de combinação

Se o doente for colocado em profilaxia permanente com anticoagulantes orais, a terapêutica substitutiva com proteína C deverá ser interrompida apenas quando for obtida uma anticoagulação estável (consultar secção 4.5). Além disso, durante a iniciação da terapêutica anticoagulante oral recomenda-se a utilização de uma dose baixa sendo ajustada incrementalmente, em vez do uso de uma dose de carga padrão.

No início de um tratamento de combinação de anticoagulantes (especialmente antagonistas da vitamina K) com proteína C, devem ser mantidos níveis estáveis de atividade da proteína C acima de 0,25 UI/ml (cromogénico) antes de se iniciar a anticoagulação. Recomenda-se a monitorização atenta do rácio normalizado internacional (INR). Na combinação de concentrado de proteína C e anticoagulantes orais, é recomendado que se mantenha um nível de proteína C de cerca de 10% ou mais.

Populações especiais

População pediátrica

Com base na limitada experiência clínica em crianças, a partir de relatórios e estudos abrangendo 83 doentes, as orientações das doses para adultos são consideradas válidas para recém-nascidos e doentes pediátricos (ver secção 5.1).

Resistência à proteína C ativada

Em doentes com deficiência congénita grave em proteína C **combinada** e com resistência à proteína C ativada, existem dados clínicos limitados para apoiar a segurança e eficácia de CEPROTIN.

Compromisso renal e/ou hepático

A segurança e eficácia de CEPROTIN em doentes com compromisso renal e/ou hepático não foram estabelecidas. Os doentes com qualquer uma destas condições devem ser monitorizados mais cuidadosamente.

Modo de administração

CEPROTIN é administrado através de injeção intravenosa após a reconstituição do pó para solução injetável com água para preparações injetáveis.

CEPROTIN deverá ser administrado a uma velocidade de injeção máxima de 2 ml por minuto, exceto em crianças com peso corporal inferior a 10 kg, em que a velocidade de injeção não deverá ser superior a 0,2 ml/kg/min.

Tal como para qualquer outro produto proteico intravenoso, são possíveis reações de hipersensibilidade de tipo alérgico. Na eventualidade de surgirem sintomas alérgicos que são de natureza aguda e põem a vida em risco, a administração deverá ser realizada dentro do alcance das faculdades que permitem a manutenção da vida.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1, às proteínas do rato ou heparina, exceto para o controlo de complicações trombóticas que põem em perigo a vida.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Hipersensibilidade

Uma vez que não pode ser excluído o risco de uma reação de hipersensibilidade de tipo alérgico, os doentes deverão ser informados dos sinais precoces das reações de hipersensibilidade incluindo erupções cutâneas, urticária generalizada, opressão torácica, respiração ruidosa, hipotensão e anafilaxia. Se ocorrerem estes sintomas, o doente deve informar o médico. Recomenda-se a interrupção imediata da utilização do medicamento.

Em caso de choque, deverão ser seguidas as atuais práticas clínicas padrão para o tratamento do choque. mais cuidadosamente

Inibidores

Se a preparação for utilizada em doentes com deficiência congénita grave em proteína C, podem desenvolver-se anticorpos inibidores da proteína C.

Agentes transmissíveis

Medidas padronizadas para prevenir infeções resultantes da utilização de medicamentos preparados a partir do plasma ou sangue humano incluem a seleção dos dadores, a triagem das doações individuais e pools de plasma para marcadores específicos de infeção e a inclusão no fabrico de etapas eficientes na inativação/remoção de vírus. Apesar disto, quando são administrados medicamentos preparados a partir do plasma ou sangue humano, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos

não pode ser totalmente excluída. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e outros agentes patogénicos.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus com envelope tais como HIV, HBV e HCV, e para os vírus sem envelope HAV.

As medidas tomadas podem ser de valor limitado contra vírus sem envelope tais como Parvovírus B19. A infeção por Parvovírus B19 pode ser grave em mulheres grávidas (infeção fetal) e em indivíduos com imunodeficiência ou com aumento da eritropoiese (p. ex. anemia hemolítica).

Deve ser considerada a vacinação adequada (hepatite A e B) em doentes com receção regular/repetida de produtos de proteína C derivada do plasma humano.

Trombocitopenia induzida por heparina (TIH)

CEPROTIN pode conter quantidades vestigiais de heparina. Podem ser observadas reações alérgicas induzidas pela heparina as quais podem ser associadas a uma diminuição rápida do número de trombócitos (TIH). Em doentes com trombocitopenia induzida pela heparina podem ocorrer sintomas, tais como trombose arterial e venosa, coagulação intravascular disseminada, púrpura, petéquia e hemorragia gastrointestinal (melena). Em caso de suspeita de trombocitopenia induzida pela heparina, o número de trombócitos deverá ser determinado imediatamente e, se necessário, a terapêutica com CEPROTIN deverá ser interrompida. É complicado identificar a trombocitopenia induzida pela heparina, uma vez que estes sintomas podem estar já presentes em doentes na fase aguda com deficiência congénita grave em proteína C. Estes doentes com trombocitopenia induzida pela heparina deverão evitar o uso futuro de medicamentos contendo heparina.

Medicamentos anticoagulantes concomitantes

No contexto da experiência clínica foram observados vários episódios hemorrágicos. A medicação anticoagulante concomitante (tal como heparina) pode ter sido responsável por estes episódios hemorrágicos. Contudo, não pode ser completamente posta de parte a hipótese de que a administração de CEPROTIN tenha também contribuído para estes acontecimentos hemorrágicos.

Sódio

Este medicamento contém 44,9 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 2,2% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interação medicamentosas e outras formas de interação

Atualmente não são conhecidas interações com outros medicamentos.

Interação com antagonistas de Vitamina K

Em doentes a iniciar tratamento com anticoagulantes orais pertencentes à classe dos antagonistas da vitamina K (p. ex. varfarina), pode surgir um estado hipercoagulável temporário antes de se verificar o efeito anticoagulante desejado. Este efeito temporário pode ser explicado pelo facto de a proteína C, sendo uma proteína plasmática dependente da vitamina K, ter um tempo de semi-vida inferior à maioria das proteínas dependentes da vitamina K (*i.e.* II, IX e X). Subsequentemente, na fase inicial do tratamento, a atividade da proteína C é mais rapidamente suprimida do que a dos fatores de procoagulação. Por esta razão, se o doente for mudado para anticoagulantes orais, a terapêutica substitutiva com proteína C deverá ser continuada até ser obtida a anticoagulação estável. Apesar da necrose da pele induzida pela varfarina poder ocorrer em qualquer doente durante o início da terapêutica anticoagulante oral, os indivíduos com deficiência congénita em proteína C encontram-se particularmente em risco (ver secção 4.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Apesar de CEPROTIN ter sido usado de forma segura no tratamento de grávidas com deficiência em proteína C, a segurança da utilização na gravidez humana não foi estabelecida em ensaios clínicos controlados. Além disso, não está disponível informação sobre a excreção da proteína C no leite. Por esta razão, o benefício da utilização de CEPROTIN durante a gravidez ou aleitamento deverá ser avaliado contra o risco para a mãe e para o filho e deverá ser usado apenas se estritamente necessário.

Para obter informações sobre a infeção com o Parvovírus B19, ver secção 4.4.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de CEPROTIN sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Como com qualquer medicamento intravenoso são possíveis reações de hipersensibilidade de tipo alérgico. Os doentes devem ser informados sobre os primeiros sinais das reações de hipersensibilidade que podem incluir angioedema, sensação de queimadura e picadas no local da injeção, arrepios, rubor, erupções cutâneas, prurido, urticária generalizada, dor de cabeça, hipotensão, letargia, náuseas, insónias, taquicardia, opressão torácica, zumbidos nos ouvidos, vômitos e respiração ruidosa. Os doentes devem ser avisados para entrarem em contacto imediato com o seu médico se ocorrerem estes sintomas (ver secção 4.4).

Tabela de reações adversas

Durante estudos clínicos com CEPROTIN, foram notificadas um total de 3 reações adversas (RAMs) não graves em 1 de 67 doentes envolvidos (erupção cutânea e prurido (agrupados como hipersensibilidade) e tonturas). No total foram administradas 6375 administrações de CEPROTIN.

A frequência é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$) ou desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

A distribuição das reações adversas é a seguinte:

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa	Termo preferencial	Categoria de frequência por perfusões
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Erupção cutânea	Raros
		Prurido	Raros
Doenças do sistema nervoso	Tonturas	Tonturas	Raros

Experiência pós-comercialização

Foram relatadas as seguintes RAMs na experiência pós-comercialização e a frequência destas RAMs é desconhecida:

Perturbações do foro psiquiátrico: irrequietude

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: hiperidrose

Perturbações gerais e alterações no local de administração: reação no local da injeção

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não foram observados casos de sobredosagem com CEPROTIN.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: grupo antitrombóticos; código ATC: B01AD12.

Mecanismo de ação

A proteína C é uma glicoproteína anticoagulante dependente da vitamina K, sintetizada no fígado. É convertida em proteína C ativada pelo complexo trombina/trombomodulina na superfície endotelial. A proteína C ativada é uma serina protease com potentes efeitos anticoagulantes, especialmente na presença do seu cofator, proteína S. A proteína C ativada manifesta o seu efeito através da inativação das formas ativadas dos fatores V e VIII provocando uma diminuição na formação da trombina. A proteína C ativada demonstrou também possuir efeitos profibrinolíticos.

A administração intravenosa de CEPROTIN promove o aumento imediato mas temporário dos níveis plasmáticos de proteína C. A terapêutica substitutiva com proteína C em doentes com deficiência em proteína C é suposta controlar ou – quando administrada de forma profilática – prevenir complicações trombóticas.

Eficácia clínica

Um estudo clínico prospetivo, multicêntrico, aberto, não randomizado, de 3 partes, fase 2/3 em indivíduos com deficiência congénita grave em Proteína C para avaliar a eficácia e segurança do Concentrado de Proteína C foi concluído (estudo principal 400101). Este estudo envolveu 18 indivíduos com deficiência congénita grave em proteína C definida como nível de atividade da proteína C <20% e com idade média de 5,8 anos (intervalo de 0 a 26 anos). No grupo de profilaxia de longo prazo, a idade mediana foi de 2,8 anos (variação de 0 a 22 anos). Um total de 24 episódios de púrpura fulminante (PF), necrose cutânea induzida por cumarina (CISN) e outros acontecimentos tromboembólicos vasculares foram tratados com CEPROTIN em 11 indivíduos. Sete cursos de profilaxia de curto prazo antes da cirurgia ou início da terapia de anticoagulação e 8 cursos de profilaxia de longo prazo foram analisados. Os resultados deste estudo demonstram que CEPROTIN é eficaz para o tratamento de episódios trombóticos agudos e apoiam o uso de CEPROTIN para tratamento profilático trombótico de curto e longo prazo.

Outra experiência com CEPROTIN que abrange notificações e um estudo clínico em 69 doentes pediátricos com deficiência em proteína C adquirida. Este estudo é um estudo aleatório, duplamente cego, controlado com placebo para determinação da dose, na indicação de deficiência em proteína C adquirida devido a sepsis meningocócica (IMAG 112). As notificações sugerem que CEPROTIN é bem tolerado em crianças e bebés.

As dosagens dos estudos acima referidos, que abrangem 87 doentes, indicam que as orientações das doses para adultos também são válidas para recém-nascidos e doentes pediátricos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

21 indivíduos assintomáticos com deficiência em proteína C homozigótica ou heterozigótica dupla foram avaliados relativamente aos parâmetros farmacocinéticos. A atividade plasmática da proteína C foi determinada através do doseamento cromogénico. Os tempos de semi-vida individuais variaram de 4,4 a 15,8 horas usando um modelo compartimental e de 4,9 a 14,7 usando o método não compartimental. O intervalo de recuperação individual aumentou de 0,50 para 1,76 [(UI/dL)/(UI/kg)]. Os doentes diferiam significativamente em idade, peso corporal e volume plasmático.

Em doentes com doença trombotica aguda o aumento incremental dos níveis plasmáticos em proteína C assim como do tempo de semi-vida podem ser consideravelmente reduzidos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A proteína C contida em CEPROTIN é um constituinte normal do plasma humano e atua como a proteína C endógena. Por este motivo, não são considerados necessários estudos experimentais relativamente aos efeitos carcinogénicos ou mutagénicos, particularmente em espécies heterólogas.

Os testes de toxicidade de dose única demonstraram que mesmo doses várias vezes superiores à dosagem recomendada no ser humano por quilograma de peso corporal (10 vezes superiores) não provocaram efeitos tóxicos em roedores.

No teste de Ames realizado, CEPROTIN provou não ter efeito mutagénico.

Os testes de toxicidade de dose múltipla não foram realizados porque a experiência existente com preparações de coagulação revelou serem de valor limitado. A diferença existente entre as espécies recetoras utilizadas e a proteína C humana resulta inevitavelmente numa resposta imunitária com formação de anticorpos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

Albumina humana
Citrato trissódico di-hidratado
Cloreto de sódio

Solvente

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após reconstituição a solução deverá ser usada imediatamente.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

500 UI e 1000 UI: O pó de CEPROTIN é fornecido em frascos para injetáveis de vidro neutro hidrolítico de tipo I (500 UI) e de tipo II (1000 UI).

O solvente é fornecido em frascos para injetáveis de vidro neutro hidrolítico de tipo I. Os frascos para injetáveis do produto e do solvente são fechados com rolhas de borracha de butilo.

Cada embalagem contém também:

- uma agulha de transferência;
- uma agulha filtro.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e de manuseamento

Reconstituir o pó liofilizado CEPROTIN para solução injetável, com o solvente fornecido (água para preparações injetáveis) utilizando a agulha de transferência estéril. Rodar suavemente o frasco até a completa dissolução do pó. Após reconstituição a solução é incolor a ligeiramente amarela e transparente a ligeiramente opalescente, livre de partículas visíveis.

A solução é retirada através da agulha filtro estéril para o interior de uma seringa descartável estéril. Deverá ser usada uma agulha filtro nova, não usada, para retirar o conteúdo de cada frasco de CEPROTIN reconstituído. A solução deverá ser eliminada se forem observadas partículas visíveis.

A solução reconstituída deverá ser imediatamente administrada por injeção intravenosa.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Áustria

8. Número da Autorização de Introdução no Mercado

EU/1/01/190/002

9. Data da primeira AUTORIZAÇÃO/renovação da AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 julho 2001

Data da última renovação: 16 julho 2006

10. Data da revisão do texto

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Takeda Manufacturing Austria AG
Benatzkygasse 2-6
1221 Viena
Áustria

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Áustria

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

- **Libertação oficial do lote**

Nos termos do artigo 114.º da Diretiva 2001/83/CE, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar RPS para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil

benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

CEPROTIN 500 UI
Pó e solvente para solução injetável
proteína C humana

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ativa(S)

Um frasco para injetáveis fornece 100 UI por ml de proteína C humana quando reconstituído como recomendado.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Albumina humana, citrato trissódico di-hidratado e cloreto de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Conteúdo:
Pó e solvente para solução injetável
Uma agulha de transferência e uma agulha filtro

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE aplicável

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Manufacturing Austria AG
1221 Viena
Áustria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/190/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA ao Público

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. Informação em Braille

Ceprotin 500

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

CEPROTIN 500 UI
Pó para solução injetável
proteína C humana
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Ler o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

Um frasco fornece 100 UI por ml de proteína C humana quando reconstituído como recomendado.

6. OUTRAS

ÁGUA PARA PREPARAÇÕES INJETÁVEIS

5 ml de Água para preparações injetáveis

PRAZO DE VALIDADE

VAL

NÚMERO DO LOTE

Lote

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM DE CARTÃO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

CEPROTIN 1000 UI
Pó e solvente para solução injetável
proteína C humana

2. DESCRIÇÃO Da(S) substância(S) ativa(S)

Um frasco fornece 100 UI por ml de proteína C humana quando reconstituído como recomendado.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Albumina humana, citrato trissódico di-hidratado e cloreto de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Conteúdo:
Pó e solvente para solução injetável
Uma agulha de transferência e uma agulha filtro

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA e do alcance DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Manufacturing Austria AG
1221 Viena
Áustria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/190/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. Informação em Braille

Ceprotin 1000

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

CEPROTIN 1000 UI
Pó para solução injetável
proteína C humana
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Ler o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

Um frasco fornece 100 UI por ml de proteína C humana quando reconstituído como recomendado.

6. OUTRAS

ÁGUA PARA PREPARAÇÕES INJETÁVEIS

10 ml de Água para preparações injetáveis

PRAZO DE VALIDADE

VAL

NÚMERO DO LOTE

Lote

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

CEPROTIN 500 UI pó e solvente para solução injetável proteína C humana

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é CEPROTIN e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar CEPROTIN
3. Como utilizar CEPROTIN
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar CEPROTIN
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é CEPROTIN e para que é utilizado

CEPROTIN pertence a uma classe de medicamentos designados antitrombóticos. Este medicamento contém Proteína C, uma proteína natural que é produzida no fígado e está presente no seu sangue. A proteína C tem um papel importante na prevenção da formação excessiva de coágulos e assim previne e/ou trata a trombose intravascular.

CEPROTIN é usado no tratamento e prevenção de lesões cutâneas hemorrágicas e trombóticas (chamado púrpura fulminante) em doentes com deficiência congénita grave em proteína C. CEPROTIN pode ainda ser usado no tratamento e prevenção de uma rara complicação de um medicamento diluidor do sangue (medicamento anticoagulante chamado cumarina) que pode resultar numa grave lesão cutânea (necrose). CEPROTIN também pode ser usado no tratamento de eventos de coágulos de sangue (acontecimentos trombóticos venosos).

2. O que precisa de saber antes de utilizar CEPROTIN

Não utilize CEPROTIN

- se tem alergia (hipersensibilidade) à proteína C humana ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6), incluindo às proteínas de rato ou heparina.

Contudo, em caso de complicações trombóticas com perigo de vida o seu médico poderá decidir continuar o tratamento com CEPROTIN.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar CEPROTIN. Tome especial cuidado com CEPROTIN se ocorrerem sintomas de alergia. Os sintomas de alergia incluem erupções cutâneas, urticária, dificuldade respiratória, tensão arterial baixa, opressão torácica, e choque. Se estes sintomas ocorrerem durante a administração de CEPROTIN, a injeção deverá ser interrompida. Estes sintomas podem representar uma reação alérgica a qualquer um dos componentes, às proteínas de rato ou

heparina. A preparação pode conter vestígios de heparina e/ou proteína de rato como resultado do processo de fabrico. Se ocorrer uma reação destas, o seu médico decidirá sobre o tratamento mais adequado.

Se a preparação for utilizada em doentes com deficiência congénita grave em proteína C, podem desenvolver-se anticorpos inibidores da proteína C que, por conseguinte, diminuem o efeito da preparação. Contudo, este facto ainda não foi observado nos ensaios clínicos.

Quando os medicamentos são feitos a partir de plasma ou sangue humano, são tomadas medidas para prevenir que infeções sejam passadas aos doentes. Estas medidas incluem a seleção cuidadosa dos doadores de forma a assegurar que aqueles com risco de infeções sejam excluídos e a análise de cada doação e pool de plasma para sinais de vírus/infeções.

O fabrico destes produtos incluem etapas no processamento do sangue ou plasma que podem inativar ou remover vírus. Apesar destas medidas, quando são administrados medicamentos preparados a partir de plasma ou sangue humano, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes ou outros agentes patogénicos.

As medidas tomadas são consideradas efetivas para vírus com envelope tais como o vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), vírus da hepatite B e da hepatite C e, para os vírus sem envelope da hepatite A. As medidas tomadas podem ser de valor limitado contra vírus sem envelope tais como o Parvovírus B19.

A infeção por Parvovírus pode ser grave em mulheres grávidas (infeção fetal) e em indivíduos com o sistema imunitário debilitado ou com alguns tipos de anemia (p. ex. anemia das células falciformes ou anemia hemolítica).

O seu médico pode recomendar que considere a vacinação contra a hepatite A e B se recebe de forma regular/repetida produtos com proteína C derivada do plasma humano.

Outros medicamentos e CEPROTIN

Atualmente não são conhecidas interações com outros medicamentos.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Se mudar para tratamento com anticoagulantes orais, o tratamento com CEPROTIN deverá continuar até que o nível sanguíneo da anticoagulação oral estar adequadamente estável.

CEPROTIN com alimentos e bebidas

Não aplicável.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

O seu médico decidirá se CEPROTIN pode ser usado durante a gravidez e aleitamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de CEPROTIN sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

CEPROTIN contém sódio

Este medicamento contém 22,5 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 1,1% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como utilizar CEPROTIN

CEPROTIN destina-se à administração intravenosa (perfusão numa veia). É-lhe administrado sob a vigilância do seu médico experiente em terapêutica substitutiva com fatores/inibidores da coagulação e onde é possível a monitorização da atividade da proteína C. A dosagem depende da sua condição e do seu peso corporal.

Dosagem

A dose, a frequência de administração e a duração do tratamento dependem da gravidade da deficiência em proteína C, assim como da sua condição clínica e do seu nível plasmático em proteína C. Deverão ser ajustadas adequadamente com base na eficácia clínica e na avaliação laboratorial.

Tratamento de episódios agudos e profilaxia a curto prazo:

Inicialmente deverá ser atingida uma atividade de proteína C de 100% (1 UI/ml) e a atividade deverá ser mantida acima de 25% durante o tratamento.

Deverá ser administrada uma dose inicial de 60 a 80 UI/kg. O seu médico avaliará periodicamente o seu sangue para determinar o período de permanência da proteína C no seu organismo.

Antes e durante o tratamento com CEPROTIN é recomendada a medição da atividade da proteína C, usando substratos cromogénicos, para a determinação do seu nível plasmático em proteína.

A dosagem deve ser determinada com base na determinação laboratorial da atividade da proteína C. Em caso de situação trombótica aguda a determinação laboratorial da atividade de proteína C deverá ser realizada de 6 em 6 horas até que a situação esteja estabilizada e, depois disso, duas vezes por dia e sempre imediatamente antes da próxima injeção. Dever-se-á ter em atenção que o tempo de semi-vida da proteína C pode ser seriamente reduzido em determinadas condições clínicas tais como trombose aguda com púrpura fulminante e necrose da pele.

Se a resposta à injeção de CEPROTIN for satisfatória, a dose pode ser gradualmente reduzida até uma administração a cada 12 horas, assegurando atividade da proteína C >25%.

Se estiver a receber administração profilática de proteína C, podem ser garantidos níveis mais elevados, em situações de risco aumentado de trombose (tais como infeção, trauma ou intervenção cirúrgica).

Profilaxia a longo prazo:

Para o tratamento profilático a longo prazo, é recomendada a dose de 45 a 60 UI/kg a cada 12 horas. A medição da atividade da proteína C deve ser realizada para assegurar níveis de 25% ou superiores. Em casos raros, a perfusão subcutânea de 250-350 UI/kg permitiu a produção de níveis plasmáticos de proteína C terapêuticos em doentes sem acesso intravenoso.

Se tem uma doença hepática e/ou renal, informe o seu médico, uma vez que poderá ser necessário ajustar o seu tratamento.

Tratamento de combinação:

Se mudar para profilaxia permanente com anticoagulantes orais, a terapêutica substitutiva com proteína C deverá ser interrompida apenas quando for obtida uma anticoagulação estável (ver “ Informação importante sobre alguns componentes de CEPROTIN”).

No início de um tratamento de combinação de anticoagulantes (especialmente antagonistas da vitamina K) com proteína C, devem ser mantidos níveis estáveis de atividade da proteína C acima de 0,25 UI/ml antes de se iniciar a anticoagulação. Recomenda-se a monitorização atenta do rácio normalizado internacional (INR). Na combinação de concentrado de proteína C e anticoagulantes orais, é recomendado que se mantenha um nível de proteína C de cerca de 10% ou mais.

Se apresentar resistência à proteína C ativada, que é um fator de risco tromboembólico presente em até 5% da população Europeia, o seu médico pode necessitar de ajustar adequadamente o seu tratamento.

Administração

CEPROTIN ser-lhe-á administrado por via intravenosa após a reconstituição do pó para solução injetável com água para preparações injetáveis. Recomenda-se que cada vez que receba uma dose de Ceprotin o nome e o número do lote do medicamento sejam registados de forma a manter um registo dos lotes usados.

Reconstituir o pó liofilizado para solução injetável de CEPROTIN, com o solvente fornecido (água para preparações injetáveis) utilizando a agulha de transferência estéril. Rodar suavemente o frasco até completa dissolução do pó.

Após reconstituição, a solução é retirada através da agulha filtro estéril para o interior de uma seringa descartável estéril. Deverá ser usada uma agulha filtro nova, não usada, para retirar o conteúdo de cada frasco de CEPROTIN reconstituído. A solução deverá ser eliminada se forem observadas partículas visíveis.

A solução reconstituída deverá ser imediatamente administrada por via intravenosa.

CEPROTIN deverá ser administrado a uma velocidade de injeção máximo de 2 ml por minuto. Em crianças com peso corporal inferior a 10 kg, a velocidade de injeção não deverá ser superior a 0,2 ml/kg/min.

Qualquer quantidade não usada, frascos vazios e agulhas e seringas usadas devem ser adequadamente eliminadas.

A frequência e a duração do tratamento dependem da gravidade da sua deficiência em proteína C, dos resultados da determinação dos níveis de proteína C no seu plasma assim como da localização e extensão da trombose.

Em caso de trombose aguda, CEPROTIN poder-lhe-á ser administrado de 6 em 6 horas. Esta frequência pode ser reduzida à medida que diminui a tendência para a formação de trombos.

Se utilizar mais CEPROTIN do que deveria

Aconselha-se que siga a dose e a frequência de administração recomendadas pelo seu médico. No caso de administrar mais CEPROTIN que o recomendado, informe o seu médico assim que possível.

Caso se tenha esquecido de utilizar CEPROTIN

Não aplicável.

Se parar de utilizar CEPROTIN

Não pare de utilizar CEPROTIN sem consultar o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

Após a administração de CEPROTIN pode sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

- Assim como qualquer medicamento administrado por perfusão numa veia, são possíveis reações alérgicas incluindo reações graves e potencialmente ameaçadoras da vida (anafilaxia). Deve estar atento aos sinais iniciais de reações alérgicas, tais como sensação de queimadura e picadas no local da injeção, arrepios, vermelhidão, erupções cutâneas, urticária, dificuldade respiratória, náuseas, dor de cabeça, sonolência, tensão arterial baixa e opressão torácica.
- Durante estudos clínicos, raramente, foram observados os seguintes efeitos indesejáveis (menos de 1 caso em 1000 administrações dadas aos doentes): comichão (prurido), erupção cutânea e tonturas.
- Na experiência pós-comercialização tem havido notificação de agitação, aumento da transpiração e dor e, vermelhidão no local da injeção.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar CEPROTIN

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo, a seguir a VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

A solução reconstituída deve ser usada imediatamente.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de CEPROTIN

Pó:

- A substância ativa é proteína C humana
- Os outros componentes são albumina humana, citrato trissódico di-hidratado e cloreto de sódio. O solvente utilizado é a água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de CEPROTIN e conteúdo da embalagem

CEPROTIN é apresentado como pó e solvente para solução injetável e é um pó branco ou creme ou um sólido friável. Após reconstituição a solução é incolor a ligeiramente amarela e transparente a ligeiramente opalescente, livre de partículas visíveis.

Cada embalagem contém uma agulha de transferência e uma agulha filtro.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Áustria

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em .

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

CEPROTIN 1000 UI pó e solvente para solução injetável proteína C humana

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é CEPROTIN e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar CEPROTIN
3. Como utilizar CEPROTIN
4. Efeitos secundário possíveis
5. Como conservar CEPROTIN
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é CEPROTIN e para que é utilizado

CEPROTIN pertence a uma classe de medicamentos designados antitrombóticos. Este medicamento contém Proteína C, uma proteína natural que é produzida no fígado e está presente no seu sangue. A proteína C tem um papel importante na prevenção da formação excessiva de coágulos e assim, previne e/ou trata a trombose intravascular.

CEPROTIN é usado no tratamento e prevenção de lesões cutâneas hemorrágicas e trombóticas (chamada púrpura fulminante) em doentes com deficiência congénita grave em proteína C. CEPROTIN pode ainda ser usado no tratamento e prevenção de uma rara complicação de um medicamento diluidor do sangue (medicamento anticoagulante chamado cumarina) que pode resultar numa grave lesão cutânea (necrose). CEPROTIN também pode ser usado no tratamento de eventos de coágulos de sangue (acontecimentos trombóticos venosos).

2. O que precisa de saber antes de utilizar CEPROTIN

Não utilize CEPROTIN

- se tem alergia (hipersensibilidade) à proteína C humana ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6), incluindo às proteínas de rato ou heparina.

Contudo, em caso de complicações trombóticas com perigo de vida o seu médico poderá decidir continuar o tratamento com CEPROTIN.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar CEPROTIN. Tome especial cuidado com CEPROTIN se ocorrerem sintomas de alergia. Os sintomas de alergia incluem erupções cutâneas, urticária, dificuldade respiratória, tensão arterial baixa, opressão torácica e choque. Se estes sintomas ocorrerem durante a administração de CEPROTIN, a injeção deverá ser interrompida. Estes sintomas podem representar uma reação alérgica a qualquer um dos componentes, às proteínas de rato ou

heparina. A preparação pode conter vestígios de heparina e/ou proteína de rato como resultado do processo de fabrico. Se ocorrer uma reação destas, o seu médico decidirá sobre o tratamento mais adequado.

Se a preparação for utilizada em doentes com deficiência congénita grave em proteína C, podem desenvolver-se anticorpos inibidores da proteína C que, por conseguinte, diminuem o efeito da preparação. Contudo, este facto ainda não foi observado nos ensaios clínicos.

Quando os medicamentos são feitos a partir de plasma ou sangue humano, são tomadas medidas para prevenir que infeções sejam passadas aos doentes. Estas medidas incluem a seleção cuidadosa dos dadores de forma a assegurar que aqueles com risco de infeções sejam excluídos e a análise de cada doação e pool de plasma para sinais de vírus/infeções. O fabrico destes produtos incluem etapas no processamento do sangue ou plasma que podem inativar ou remover vírus. Apesar destas medidas, quando são administrados medicamentos preparados a partir de plasma ou sangue humano, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes ou outros agentes patogénicos.

As medidas tomadas são consideradas efetivas para vírus com envelope tais como o vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), vírus da hepatite B e da hepatite C e, para os vírus sem envelope da hepatite A. As medidas tomadas podem ser de valor limitado contra vírus sem envelope tais como o Parvovírus B19. A infeção por Parvovírus pode ser grave em mulheres grávidas (infeção fetal) e em indivíduos com o sistema imunitário debilitado ou com alguns tipos de anemia (p. ex. anemia das células falciformes ou anemia hemolítica).

O seu médico pode recomendar que considere a vacinação contra a hepatite A e B se recebe de forma regular/repetida produtos com proteína C derivada do plasma humano.

Recomenda-se que cada vez que receba uma dose de Ceprotin o nome e o número do lote do medicamento sejam registados de forma a manter um registo dos lotes usados.

Outros medicamentos e CEPROTIN

Atualmente não são conhecidas interações com outros medicamentos. Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Se mudar para tratamento com anticoagulantes orais, o tratamento com CEPROTIN deverá continuar até que o nível sanguíneo da anticoagulação oral estar adequadamente estável.

CEPROTIN com alimentos e bebidas

Não aplicável.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

O seu médico decidirá se CEPROTIN pode ser usado durante a gravidez e aleitamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de CEPROTIN sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

CEPROTIN contém sódio

Este medicamento contém 44,9 mg de sódio (principal componente essencial de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 2,2% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como utilizar CEPROTIN

CEPROTIN destina-se à administração intravenosa (perfusão numa veia). É-lhe administrado sob a vigilância do seu médico experiente em terapêutica substitutiva com fatores/inibidores da coagulação e onde é possível a monitorização da atividade da proteína C. A dosagem depende da sua condição e do seu peso corporal.

Dosagem

A dose, a frequência de administração e a duração do tratamento dependem da gravidade da deficiência em proteína C, assim como da sua condição clínica e do seu nível plasmático em proteína C. Deverão ser ajustadas adequadamente com base na eficácia clínica e na avaliação laboratorial.

Tratamento de episódios agudos e profilaxia a curto prazo:

Inicialmente deverá ser atingida uma atividade de proteína C de 100% (1 UI/ml) e a atividade deverá ser mantida acima de 25% durante o tratamento.

Deverá ser administrada uma dose inicial de 60 a 80 UI/kg. O seu médico avaliará periodicamente o seu sangue para determinar o período de permanência da proteína C no seu organismo.

Antes e durante o tratamento com CEPROTIN é recomendada a medição da atividade da proteína C, usando substratos cromogénicos, para a determinação do seu nível plasmático em proteína.

A dosagem deve ser determinada com base na determinação laboratorial da atividade da proteína C. Em caso de situação trombótica aguda a determinação laboratorial da atividade de proteína C deverá ser realizada de 6 em 6 horas até que a situação esteja estabilizada e, depois disso, duas vezes por dia e sempre imediatamente antes da próxima injeção. Dever-se-á ter em atenção que o tempo de semi-vida da proteína C pode ser seriamente reduzido em determinadas condições clínicas tais como trombose aguda com púrpura fulminante e necrose da pele.

Se a resposta à injeção de CEPROTIN for satisfatória, a dosagem pode ser gradualmente reduzida até dosagem a cada 12 horas, assegurando atividade da proteína C >25%.

Se estiver a receber administração profilática de proteína C, podem ser garantidos níveis mais elevados, em situações de risco aumentado de trombose (tais como infeção, trauma ou intervenção cirúrgica).

Profilaxia a longo prazo:

Para o tratamento profilático a longo prazo, é recomendada a dose de 45 a 60 UI/kg a cada 12 horas. A medição da atividade da proteína C deve ser realizada para assegurar níveis de 25% ou superiores.

Em casos raros, a perfusão subcutânea de 250-350 UI/kg permitiu a produção de níveis plasmáticos de proteína C terapêuticos em doentes sem acesso intravenoso

Se tem uma doença hepática e/ou renal, informe o seu médico, uma vez que poderá ser necessário ajustar o seu tratamento.

Tratamento de combinação:

Se mudar para profilaxia permanente com anticoagulantes orais, a terapêutica substitutiva com proteína C deverá ser interrompida apenas quando for obtida uma anticoagulação estável (ver “ Informação importante sobre alguns constituintes de CEPROTIN”).

No início de um tratamento de combinação de anticoagulantes (especialmente antagonistas da vitamina K) com proteína C, devem ser mantidos níveis estáveis de atividade da proteína C acima de 0,25 UI/ml antes de se iniciar a anticoagulação. Recomenda-se a monitorização atenta do rácio normalizado internacional (INR). Na combinação de concentrado de proteína C e anticoagulantes orais, é recomendado que se mantenha um nível de proteína C de cerca de 10% ou mais.

Se apresentar resistência à proteína C ativada, que é um fator de risco tromboembólico presente em até 5% da população Europeia, o seu médico pode necessitar de ajustar adequadamente o seu tratamento.

Administração

CEPROTIN ser-lhe-á administrado por via intravenosa após a reconstituição do pó para solução injetável com água para preparações injetáveis. Recomenda-se que cada vez que receba uma dose de CEPROTIN o nome e o número do lote do medicamento sejam registados de forma a manter um registo dos lotes usados.

Reconstituir o pó liofilizado para solução injetável de CEPROTIN, com o solvente fornecido (água para preparações injetáveis) utilizando a agulha de transferência estéril. Rodar suavemente o frasco até completa dissolução do pó.

Após reconstituição, a solução é retirada através da agulha filtro estéril para o interior de uma seringa descartável estéril. Deverá ser usada uma agulha filtro nova, não usada, para retirar o conteúdo de cada frasco de CEPROTIN reconstituído. A solução deverá ser eliminada se forem observadas partículas visíveis.

A solução reconstituída deverá ser imediatamente administrada por via intravenosa.

CEPROTIN deverá ser administrado a uma velocidade de injeção máximo de 2 ml por minuto. Em crianças com peso corporal inferior a 10 kg, a velocidade de injeção não deverá ser superior a 0,2 ml/kg/min.

Qualquer quantidade não usada, frascos vazios e agulhas e seringas usadas devem ser adequadamente eliminadas.

A frequência e a duração do tratamento dependem da gravidade da sua deficiência em proteína C, dos resultados da determinação dos níveis de proteína C no seu plasma assim como da localização e extensão da trombose.

Em caso de trombose aguda, CEPROTIN poder-lhe-á ser administrado de 6 em 6 horas. Esta frequência pode ser reduzida à medida que diminui a tendência para a formação de trombos.

Se utilizar mais CEPROTIN do que deveria:

Aconselha-se que siga a dose e a frequência de administração recomendadas pelo seu médico. No caso de administrar mais CEPROTIN que o recomendado, informe o seu médico assim que possível.

Caso se tenha esquecido de utilizar CEPROTIN

Não aplicável.

Se parar de utilizar CEPROTIN

Não pare de utilizar CEPROTIN sem consultar o seu médico.

Caso tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

Após a administração de CEPROTIN pode sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

- Assim como qualquer medicamento administrado por perfusão numa veia, são possíveis reações alérgicas incluindo reações graves e potencialmente ameaçadoras da vida (anafilaxia). Deve estar atento aos sinais iniciais de reações alérgicas, tais como sensação de queimadura e picadas no local da injeção, arrepios, vermelhidão, erupções cutâneas, urticária, dificuldade respiratória, náuseas, dor de cabeça, letargia, tensão arterial baixa e opressão torácica.
- Durante estudos clínicos, raramente, foram observados os seguintes efeitos indesejáveis (menos de 1 caso em 1000 administrações dadas aos doentes): comichão (prurido), erupção cutânea e tonturas.
- Na experiência pós-comercialização tem havido notificação de agitação, aumento da transpiração e dor e, vermelhidão no local da injeção.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar CEPROTIN

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo, a seguir a VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

A solução reconstituída deve ser usada imediatamente.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de CEPROTIN

Pó:

- A substância ativa é proteína C humana
- Os outros componentes são albumina humana, citrato trissódico di-hidratado e cloreto de sódio. O solvente utilizado é a água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de CEPROTIN e conteúdo da embalagem

CEPROTIN é apresentado como pó e solvente para solução injetável e é um pó branco ou creme ou um sólido friável. Após reconstituição a solução é incolor a ligeiramente amarela e transparente a ligeiramente opalescente, livre de partículas visíveis.

Cada embalagem contém uma agulha de transferência e uma agulha filtro.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Áustria

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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 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

Este folheto foi revisto pela última vez em .

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.