

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.

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.

Substancje pomocnicze:

Sodu chlorek: 44 mg/fiolkę

Sodu cytrynian 2H₂O: 22 mg/fiolkę

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

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

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

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

CEPROTIN jest wskazany w leczeniu plamicy piorunującej (*purpura fulminans*) i martwicy skóry wywołanej kumaryną u pacjentów z ciężkim wrodzonym niedoborem białka C. Ponadto CEPROTIN jest wskazany w krótkotrwałej profilaktyce u pacjentów z ciężkim wrodzonym niedoborem białka C jeżeli zachodzi przynajmniej jedno z poniższych uwarunkowań:

- zagrażający/nieuchronny zabieg operacyjny lub leczenie inwazyjne,
- podczas rozpoczynania leczenia pochodną kumaryny,
- jeżeli leczenie samą pochodną kumaryny jest niewystarczające,
- jeżeli leczenie pochodną kumaryny nie jest możliwe do przeprowadzenia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

Początkowo należy uzyskać 100% 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 CEPROTIN zaleca się ustalenie poziomu 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.

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 CEPROTIN na parametry krzepnięcia powinien być sprawdzany regularnie.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby powinni być dokładnie obserwowani. (patrz punkt 4.4)

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

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

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

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

Istnieją ograniczone dane kliniczne potwierdzające bezpieczeństwo i skuteczność CEPROTIN u pacjentów ze **współistniejącym** ciężkim wrodzonym niedoborem białka C i opornością na aktywowane białko C (*APC resistance*).

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

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.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, 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

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.

Brak jest doświadczenia dotyczącego leczenia pacjentów z zaburzeniami funkcji nerek i/lub wątroby, dlatego też zaleca się dokładne obserwowanie takich pacjentów.

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.

Podejmowane środki są uważane za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak HIV, HBV i HCV, a także wirusów bezotoczkowych HAV. 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 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).

Zdecydowanie zaleca się, aby w przypadku każdego podania pacjentowi leku CEPROTIN odnotować nazwę i numer serii produktu, aby móc powiązać pacjenta z daną serią leku.

CEPROTIN może zawierać śladowe ilości heparyny. Heparyna może wywoływać reakcje alergiczne, które mogą przebiegać z gwałtownym spadkiem liczby płytek krwi (małopłytkowość indukowana heparyną [HIT]). U pacjentów z małopłytkowością indukowaną heparyną, mogą wystąpić następujące objawy: zakrzepica tętnicza i żylna, zespół rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego (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 preparatu 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.

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 preparatu CEPROTIN również miało wpływ na ich wystąpienie.

Ponieważ zawartość sodu w maksymalnej dawce dziennej może przekraczać 200 mg, leczenie może być potencjalnie szkodliwe dla osób na diecie ubogosodowej.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie są znane obecnie żadne interakcje z innymi lekami.

U pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie doustnymi antykoagulantami 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 osoczkowych 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 antykoagulantami, 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 antykoagulantami, u osób z wrodzonym niedoborem białka C ryzyko to jest szczególnie wysokie. (Patrz 4.2.).

4.6 Cięża i laktacja

Pomimo że ciężarne kobiety z niedoborem białka C były leczone preparatem CEPROTIN z powodzeniem, bezpieczeństwo stosowania u kobiet w ciąży nie zostało ustalone w kontrolowanych badaniach klinicznych. Brak jest ponadto informacji o wydzielaniu białka C do mleka matek karmiących. Dlatego też należy rozważyć czy korzyści podania leku w trakcie ciąży lub karmienia przewyższają potencjalne ryzyko dla zdrowia matki i dziecka związane z jego zastosowaniem, i podawać lek jedynie, gdy jest to wyraźnie wskazane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

CEPROTIN nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

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, 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).

W trakcie badań klinicznych z preparatem CEPROTIN u 3 z 225 uczestniczących w badaniach pacjentów zgłoszono łącznie 6 nie ciężkich działań niepożądanych leku. Wykonano w sumie 21 988 podań preparatu CEPROTIN. Rozkład działań niepożądanych związanych z lekiem jest następujący: jedno zgłoszenie gorączki i jedno zgłoszenie wzrostu białka C-reaktywnego u jednego pacjenta, jedno zgłoszenie pokrzywki u jednego pacjenta, jedno zgłoszenie świądu, jedno zgłoszenie wysypki oraz jedno zgłoszenie zawrotów głowy u jednego pacjenta. Po wyliczeniu wskaźnika zdarzeń niepożądanych (na liczbę podań), który wynosił 0,005%, powyższe działania niepożądane sklasyfikowano pod względem częstości występowania jako bardzo rzadkie.

W bazie danych spontanicznych doniesień zgłaszanych po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano w przebiegu leczenia przypadki niepokoju, krwiaka opłucnej, nadmiernego pocenia się, podwyższonej temperatury ciała, zwiększonego zapotrzebowania na katecholoaminy w celu utrzymania ciśnienia krwi (przyjęte określenie: zwiększone zapotrzebowanie na katecholoaminy).

Przy podawaniu preparatu pacjentom z ciężkim wrodzonym niedoborem białka C możliwe jest wytworzenie przez tych pacjentów przeciwciał hamujących białko C.

4.9 Przedawkowanie

Nie odnotowano objawów przedawkowania CEPROTIN.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe; Kod ATC: B01AD12

Białko C jest glikoproteiną o właściwościach antykoagulacyjnych wytwarzaną w wątrobie przy udziale witaminy K. Na powierzchni komórek śródbłonka pod wpływem działania kompleksu trombina/trombomodulina ulega przemianie do aktywowanego białka C (APC). 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 preparatu CEPROTIN powoduje natychmiastowy, ale przejściowy wzrost poziomu 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 działania analizowano w przebiegu 12 przypadków krótkoterminowego leczenia profilaktycznego poprzedzającego zabieg operacyjny lub leczenie inwazyjne i w przebiegu 7 przypadków długoterminowego leczenia profilaktycznego.

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych w populacji dzieci ani noworodków z ciężkim wrodzonym niedoborem białka C. Tym niemniej, opublikowano kilkanaście doniesień o niedużych badaniach retrospektywnych i prospektywnych, oceniających inne zakresy zastosowań klinicznych w tych populacjach pacjentów. Wskazaniem było zapobieganie i leczenie płamicy piorunującej i choroby zakrzepowej, co obejmowało łącznie 14 pacjentów w wieku od 2 dni aż do okresu młodzieńczego.

Inne doświadczenie ze stosowaniem 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 CEPROTIN jest dobrze tolerowany u dzieci i niemowląt.

Sposób dawkowania zastosowany w powyższych badaniach, obejmujących 83 pacjentów, wskazuje, że zalecenia dotyczące dawkowania u osób dorosłych obowiązują także dla populacji noworodków i dzieci (patrz punkt 5.1).

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

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 nie-kompartmentowym. Odzyskanie w poszczególnych przypadkach wynosiło narastająco od 0,50 do 1,76 [(j.m./dl)/(j.m./kg)]. 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 preparacie 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 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
Sodu chlorek
Sodu cytrynian • 2H₂O

Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań stabilności, tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres trwałości

3 lata

Sporządzony roztwór należy zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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

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. 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 rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Należy rozpuścić 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 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 resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BAXTER AG Industriestrasse 67, A-1220 Wiedeń, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/190/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 16.07.2001 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.07.2006 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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. CEPROTIN 1000 j.m.* występuje w postaci proszku o zawartości 1000 j.m. białka C z osocza ludzkiego na fiolkę. Roztwór sporządzony przez rozpuszczenie 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 chromogenny substrat, względem międzynarodowego wzorca WHO.

Substancje pomocnicze:
Sodu chlorek: 88 mg/fiolkę
Sodu cytrynian 2H₂O: 44 mg/fiolkę

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

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

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Biały lub kremowy proszek lub krucha substancja. Po rozpuszczeniu pH roztworu wynosi 6,7 do 7,3, a osmolarność nie mniej niż 240 mosmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

CEPROTIN jest wskazany w leczeniu plamicy piorunującej (*purpura fulminans*) i martwicy skóry wywołanej kumaryną u pacjentów z ciężkim wrodzonym niedoborem białka C. Ponadto CEPROTIN jest wskazany w krótkotrwałej profilaktyce u pacjentów z ciężkim wrodzonym niedoborem białka C jeżeli zachodzi przynajmniej jedno z poniższych uwarunkowań:

- zagrażający/nieuchronny zabieg operacyjny lub leczenie inwazyjne,
- podczas rozpoczynania leczenia kumaryną,
- jeżeli leczenie samą kumaryną jest niewystarczające,
- jeżeli leczenie kumaryną nie jest możliwe do przeprowadzenia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

Początkowo należy uzyskać 100% 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 CEPROTIN zaleca się ustalenie poziomu 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 plamicą piorunującą i martwicą skóry.

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 CEPROTIN na parametry krzepnięcia powinien być sprawdzany regularnie.

Pacjenci z zaburzeniami funkcji nerek i/lub wątroby powinni być dokładnie obserwowani. (patrz punkt 4.4)

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

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

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

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

Istnieją ograniczone dane kliniczne potwierdzające bezpieczeństwo i skuteczność CEPROTIN u pacjentów ze **współistniejącym** ciężkim wrodzonym niedoborem białka C i opornością na aktywowane białko C (APC resistance).

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

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.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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.

Brak jest doświadczenia dotyczącego leczenia pacjentów z zaburzeniami funkcji nerek i/lub wątroby, dlatego też zaleca się dokładne obserwowanie takich pacjentów.

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 do nieznanych lub pojawiających się od niedawna wirusów oraz innych czynników chorobotwórczych.

Podjęmowane środki są uważane za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak HIV, HBV i HCV, a także wirusów bezotoczkowych HAV.

Podjęmowane 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).

Zdecydowanie zaleca się, aby w przypadku każdego podania pacjentowi leku CEPROTIN odnotować nazwę i numer serii produktu, aby móc powiązać pacjenta z daną serią leku.

CEPROTIN może zawierać śladowe ilości heparyny. Heparyna może wywoływać reakcje alergiczne, które mogą przebiegać z gwałtownym spadkiem liczby płytek krwi (małopłytkowość indukowana heparyną [HIT]). U pacjentów z małopłytkowością indukowaną heparyną, mogą wystąpić następujące objawy: zakrzepica tętnicza i żylna, zespół rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego (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 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.

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 CEPROTIN również miało wpływ na ich wystąpienie.

Ponieważ zawartość sodu w maksymalnej dawce dziennej może przekraczać 200 mg, leczenie może być potencjalnie szkodliwe dla osób na diecie ubogosodowej.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie są znane obecnie żadne interakcje z innymi lekami.

U pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie doustnymi antykoagulantami należącymi do klasy antagonistów witaminy K (np. warfaryną), 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 antykoagulantami, podawanie białka C można przerwać dopiero po osiągnięciu stabilnego efektu przeciwwkrzepowego ich działania. Chociaż martwica skóry indukowana warfaryną może wystąpić u każdego pacjenta podczas wprowadzania leczenia doustnymi antykoagulantami, u osób z wrodzonym niedoborem białka C ryzyko to jest szczególnie wysokie. (Patrz 4.2.).

4.6 Cięża i laktacja

Pomimo że ciężarne kobiety z niedoborem białka C były leczone CEPROTIN z powodzeniem, bezpieczeństwo stosowania u kobiet w ciąży nie zostało ustalone w kontrolowanych badaniach klinicznych. Brak jest ponadto informacji o wydzielaniu białka C do mleka matek karmiących. Dlatego też należy rozważyć czy korzyści podania leku w trakcie ciąży lub karmienia przewyższają potencjalne ryzyko dla zdrowia matki i dziecka związane z jego zastosowaniem, i podawać lek jedynie, gdy jest to wyraźnie wskazane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

CEPROTIN nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

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, 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).

W trakcie badań klinicznych z preparatem CEPROTIN u 3 z 225 uczestniczących w badaniach pacjentów zgłoszono łącznie 6 nie ciężkich działań niepożądanych leku. Wykonano w sumie 21.988 podań preparatu CEPROTIN. Rozkład działań niepożądanych związanych z lekiem jest następujący: jedno zgłoszenie gorączki i jedno zgłoszenie wzrostu białka C-reaktywnego u jednego pacjenta, jedno zgłoszenie pokrzywki u jednego pacjenta, jedno zgłoszenie świądu, jedno zgłoszenie wysypki oraz jedno zgłoszenie zawrotów głowy u jednego pacjenta. Po wyliczeniu wskaźnika zdarzeń niepożądanych (na liczbę podań), który wynosił 0,005%, powyższe działania niepożądane sklasyfikowano pod względem częstości występowania jako bardzo rzadkie.

W bazie danych spontanicznych doniesień zgłaszanych po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano w przebiegu leczenia przypadki niepokoju, krwiaka opłucnej, nadmiernego pocenia się, podwyższonej temperatury ciała, zwiększonego zapotrzebowania na katecholoaminy w celu utrzymania ciśnienia krwi (przyjęte określenie: zwiększone zapotrzebowanie na katecholoaminy).

Przy podawaniu preparatu pacjentom z ciężkim wrodzonym niedoborem białka C możliwe jest wytworzenie przez tych pacjentów przeciwciał hamujących białko C.

4.9 Przedawkowanie

Nie odnotowano objawów przedawkowania CEPROTIN.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe; Kod ATC: B01AD12

Białko C jest glikoproteiną o właściwościach antykoagulacyjnych wytwarzaną w wątrobie przy udziale witaminy K. Na powierzchni komórek śródbłonka pod wpływem działania kompleksu trombina/trombomodulina ulega przemianie do aktywowanego białka C (APC). 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.

Dożylne podanie CEPROTIN powoduje natychmiastowy, ale przejściowy wzrost poziomu 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 działania analizowano w przebiegu 12 przypadków krótkoterminowego leczenia profilaktycznego poprzedzającego zabieg operacyjny lub leczenie inwazyjne i w przebiegu 7 przypadków długoterminowego leczenia profilaktycznego.

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych w populacji dzieci ani noworodków z ciężkim wrodzonym niedoborem białka C. Tym niemniej, opublikowano kilkanaście doniesień o niedużych badaniach retrospektywnych i prospektywnych, oceniających inne zakresy zastosowań klinicznych w tych populacjach pacjentów. Wskazaniem było zapobieganie i leczenie płamicy piorunującej i choroby zakrzepowej, co obejmowało łącznie 14 pacjentów w wieku od 2 dni aż do okresu młodzieńczego.

Inne doświadczenie ze stosowaniem 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 CEPROTIN jest dobrze tolerowany u dzieci i niemowląt.

Sposób dawkowania zastosowany w powyższych badaniach, obejmujących 83 pacjentów, wskazuje, że zalecenia dotyczące dawkowania u osób dorosłych obowiązują także dla populacji noworodków i dzieci (patrz punkt 5.1).

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

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 nie-kompartamentowym. Odzyskanie w poszczególnych przypadkach wynosiło narastająco od 0,50 to 1,76 [(IU/dl)/(IU/kg)]. 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 preparacie 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 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
Sodu chlorek
Sodu cytrynian • 2H₂O

Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań stabilności, tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres trwałości

3 lata

Sporządzony roztwór należy zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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

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 rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Należy rozpuścić 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 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 resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BAXTER AG Industriestrasse 67, A-1220 Wiedeń, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/190/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 16.07.2001

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.07.2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**

- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**

**A. WYTWÓRCA(Y) SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ(YCH) ORAZ
WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy(ów) substancji biologicznie czynnej(ych)

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1220 Vienna
Austria

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1220 Vienna
Austria

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• **WARUNKI LUB OGRANICZENIA W ODNIESIENIU DO BEZPIECZNEGO I
SKUTECZNEGO UŻYWANIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH**

Nie dotyczy.

• **INNE WARUNKI**

Podmiot odpowiedzialny jest zobligowany do składania raz do roku okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUR), o ile nie zostanie to zalecone inaczej przez CHMP.

Oficjalne zwolnienie serii: zgodnie z artykułem 114 dyrektywy 2001/83/WE z poprawkami, oficjalne zwolnienie serii zostanie przeprowadzone przez laboratorium państwowe lub przez laboratorium wyznaczone do tego celu.

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 (CZYNNYCH)

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, sodu chlorek, sodu cytrynian • 2H₂O

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 (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podawania dożylnego

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP){MM/RRRR}

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

Baxter AG
A-1220 Wiedeń, Austria

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/190/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot){numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

CEPROTIN 500

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

CEPROTIN 500 j.m.
Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Białko C z osocza ludzkiego
i.v.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP {MM/RRRR}>

4. NUMER SERII

Lot {numer}

**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 {MM/RRRR}>

NUMER SERII

Lot {numer}

**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 (CZYNNYCH)

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, sodu chlorek, sodu cytrynian • 2H₂O

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 (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podawania dożylnego

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP){MM/RRRR}

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

Baxter AG
A-1220 Wiedeń, Austria

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/190/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot){numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

CEPROTIN 1000

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

CEPROTIN 1000 j.m.
Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Białko C z osocza ludzkiego
i.v.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP {MM/RRRR}>

4. NUMER SERII

Lot {numer}

**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 {MM/RRRR}>

NUMER SERII

Lot {numer}

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA
CEPROTIN 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Białko C z osocza ludzkiego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest porada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest CEPROTIN i w jakim celu się go stosuje
2. Zanim zastosuje się CEPROTIN
3. Jak stosować CEPROTIN
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać CEPROTIN
6. Inne informacje

1. CO TO JEST 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 skórny (zwanym plamicą piorunującą - *purpura fulminans*) u pacjentów z ciężkim wrodzonym niedoborem białka C. Dodatkowo, CEPROTIN może być stosowany w leczeniu rzadkiego powikłania po użyciu leków zmniejszających krzepliwość krwi (leki przeciwzakrzepowe zwane pochodnymi kumaryny), które prowadzić może do ciężkich zmian skórnych (martwicy).

Ponadto CEPROTIN jest wskazany do zapobiegania zakrzepicy u pacjentów z ciężkim wrodzonym niedoborem białka C, jeżeli zachodzi przynajmniej jedno z poniższych uwarunkowań:

- zagrażający/nieuchronny zabieg operacyjny lub leczenie inwazyjne,
- podczas rozpoczynania leczenia pochodną kumaryny (lekiem przeciwzakrzepowym, zmniejszającym krzepliwość krwi),
- jeżeli leczenie samą pochodną kumaryny jest niewystarczające,
- jeżeli leczenie pochodną kumaryny nie jest możliwe do przeprowadzenia.

2. ZANIM ZASTOSUJE SIĘ CEPROTIN

Nie stosować leku CEPROTIN:

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na białko C lub którykolwiek z pozostałych składników leku CEPROTIN, w tym białko mysie lub heparynę

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

Zachować szczególną ostrożność stosując 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 CEPROTIN, wstrzykiwanie powinno zostać wstrzymane. 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.

Kiedy leki wytwarzane są wytwarzane 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 parwovirus B19. Zakażenie parwovirusem 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.

Stosowanie innych leków:

Interakcje z innymi lekami nie są obecnie znane.

Pomimo tego, należy poinformować lekarza o obecnie lub ostatnio przyjmowanych lekach, nawet tych, które dostępne są bez recepty lekarskiej.

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

Należy poinformować lekarza, o ciąży lub karmieniu piersią. Lekarz zdecyduje, czy można zastosować CEPROTIN podczas ciąży i karmienia.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn:

CEPROTIN nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku CEPROTIN:

Ponieważ zawartość sodu w maksymalnej dawce dziennej może przekraczać 200 mg, należy to uwzględnić u pacjentów na diecie ubogosodowej.

3. JAK STOSOWAĆ 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.

Początkowo należy uzyskać 100% 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 chromogenego 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.

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

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).

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).

W przypadku oporności na aktywowane białko C (APC resistance), 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 sporządzenia 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 zanieczyszczenia 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.

Wszystkie niewykorzystane pozostałości roztworu, puste fiolki, użyte igły i strzykawki należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Częstość i czas trwania leczenia zależęć 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.

W przypadku zastosowania 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.

W przypadku pominięcia dawki leku CEPROTIN:

Nie dotyczy

W przypadku przerwania stosowania leku CEPROTIN:

Nie przerywać stosowania leku CEPROTIN bez porozumienia z lekarzem.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, CEPROTIN 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 dożylnej możliwe są reakcje alergiczne, w tym ciężkie i potencjalnie zagrażające życiu reakcje (anafilaksja), ale jak dotąd nie obserwowano tych działań po podaniu leku CEPROTIN. Tym niemniej 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 bardzo rzadko (w mniej niż 1 przypadku na 10 000 podań leku pacjentom) obserwowano następujące działania niepożądane: wzrost temperatury ciała (gorączka), wzrost białka C-reaktywnego, pokrzywka, swędzenie (świąd), wysypka i zawroty głowy.
- Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano w przebiegu leczenia przypadki niepokoju, krwawienia w klatce piersiowej, nadmiernego pocenia się, wzrostu temperatury ciała i zwiększonego zapotrzebowania na katecholaminy (leki podnoszące ciśnienie krwi).

Podczas podawania leku pacjentom z ciężkim wrodzonym niedoborem białka C możliwe jest wytworzenie przez tych pacjentów przeciwciał hamujących białko C i przez to osłabienie działania leku, jednak nie obserwowano tego w dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych.

Jeśli nasili się którykolwiek z tych objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ CEPROTIN

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku CEPROTIN po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego 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 lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek CEPROTIN

Proszek:

- Substancją czynną leku jest ludzkie białko C

- Inne składniki leku to albumina ludzka, sodu chlorek i sodu cytrynian • 2H₂O. 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:

Baxter AG

Industriestrasse 67

A-1220 Wiedeń, Austria

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji o tym leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela firmy Baxter AG wymienionego poniżej..

België/ Belgique/Belgien

Baxter Belgium SPRL
Bd. de la Plaine/Pleinlaan 5
B-1050 Brussel/Bruxelles/ Brüssel
Tél./Tel.: +32-2-650-1711

Luxembourg/Luxemburg

Baxter Belgium SPRL
Bd. de la Plaine/Pleinlaan 5
B-1050 Bruxelles/Brüssel, Belgique/Belgium
Tél./Tel.: +32-2-650-1711

България

ТП Бакстер АД
ул. Рачо Димчев 4
София 1000
тел.: + 359 2 9808482

Magyarország

Baxter Hungary Kft
Buday Laszlo u. 12
H-1024 Budapest
Tel.: +361 34545 19

Česká republika

Baxter Czech spol.s r.o.
Opletalova 55
CZ-110 00 Praha 1
Tel. +420 225774111

Malta

Baxter Healthcare Ltd
BioScience Medical Information
Wallingford Road, Compton Newbury
Berkshire RG20 7QW – UK, United Kingdom
Tel.: +44 1635 206345

Danmark

Baxter A/S
Gydevang 43
DK-3450 Allerød
Tlf.: +45-48-16 64 00

Nederland

Baxter B.V.
Kobaltweg 49
NL-3542 CE Utrecht
Tel.: +31-30-2488911

Deutschland

Baxter Deutschland GmbH
Im Breitspiel 13
D-69126 Heidelberg
Tel.: +49-6221-397-0

Norge

Baxter AS
Gjerdrumsvei 11
N-0486 Oslo
Tlf.: +47-22 58 48 00

Eesti

AS Oriola
Saku tn. 8
EE-11314 Tallinn
Tel.: +372 6 515 100

Österreich

Baxter Vertriebs GmbH
Landstraßer Hauptstraße 99 – Top 2A
A-1031 Wien
Tel.: +43-1-71120-0

Ελλάδα

Baxter Hellas ΕΠΕ
Εθνάρχου Μακαρίου 34
Ηλιούπολη
GR-16341 Αθήνα
Τηλ. : +30-210-9987000

Polska

Baxter Poland Sp. z o.o.
ul. Kruczkowskiego 8
PL-00-380 Warszawa
Tel.: +48 22 4883 777

España

Baxter S.L.
Pouet de Camilo, 2
E- 46394 Ribarroja del Turia (Valencia)
Tel.: +34-96-2722800

Portugal

Baxter Médico Farmacêutica Lda
Sintra Business Park
Zona Ind. da Abrunheira, Edifício 10
P-2710-089 Sintra
Tel.: +351 21-925 25 00

France

Baxter
6, Avenue Louis-Pasteur BP 56
F-78311 Maurepas Cedex
Tél.: +33-1-3461-5050

Ireland

Baxter Healthcare Ltd
Unit 7 Deansgrange Industrial Estate
IRL-Blackrock, Dublin
Tel.: +353-1-2065500

Ísland

Icepharma hf.,
Lynghalsi 1
IS-110 Reykjavík
Simi.: + 354-540-8000

Italia

Baxter S.p.A.
V.le Tiziano, 25
I-00196 Roma
Tel.: +39-06 32491-1

Κύπρος

Baxter Hellas ΕΠΕ
Εθνάρχου Μακαρίου 34
Ηλιούπολη
GR-16341 Αθήνα, Ελλάδα
Τηλ. : +30-210-9987000

Latvija

SIA Oriola-Rīga
Dzelzavas iela 120 M
LV-1021 Rīga
Tel.: +371 7 802 450

Lietuva

UAB TAMRO atstovybė
S. Žukausko g. 29-1
LT-09129 Vilnius
Tel.: +370 5 269 16 91

România

FARMACEUTICA REMEDIA SA
42 Octavian St.
sector 3
031232 Bucharest-RO
Tel.: + 40-21-321 01 90

Slovenija

Baxter AG
Podružnica Ljubljana
Železna cesta 14
SI-1000 Ljubljana
Tel.: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxter AG, o. z.
Dúbravská cesta 2
SK-841 04 Bratislava
Tel.: +421 2 59418455

Suomi/Finland

Baxter Oy
PL 270
Valimontie 15A
FIN-00381 Helsinki
Puh/Tel.: +358-9-862-1111

Sverige

Baxter Medical AB
Torshamnsgatan 35
S-164 40 Kista
Tel.: +46-8-632 64 00

United Kingdom

Baxter Healthcare Ltd
Wallingford Road, Compton Newbury
Berkshire RG20 7QW - UK
Tel.: +44 1635 206345

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA
CEPROTIN 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Białko C z osocza ludzkiego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest porada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę

Spis treści ulotki:

1. Co to jest CEPROTIN i w jakim celu się go stosuje
2. Zanim zastosuje się CEPROTIN
3. Jak stosować CEPROTIN
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać CEPROTIN
6. Inne informacje

1. CO TO JEST 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 skórny (zwanym plamicą piorunującą - *purpura fulminans*) u pacjentów z ciężkim wrodzonym niedoborem białka C. Dodatkowo, CEPROTIN może być stosowany w leczeniu rzadkiego powikłania po użyciu leku rozrzedzającego krew (leku przeciwzakrzepowego o nazwie kumaryna), które prowadzić może do ciężkich zmian skórnych (martwicy).

Ponadto CEPROTIN jest wskazany do zapobiegania zakrzepicy u pacjentów z ciężkim wrodzonym niedoborem białka C, jeżeli zachodzi przynajmniej jedno z poniższych uwarunkowań:

- zagrażający/nieuchronny zabieg operacyjny lub leczenie inwazyjne,
- podczas rozpoczynania leczenia kumaryną (lekiem przeciwzakrzepowym, rozrzedzającym krew),
- jeżeli leczenie samą kumaryną jest niewystarczające,
- jeżeli leczenie kumaryną nie jest możliwe do przeprowadzenia.

Ponieważ brak jest danych odnośnie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności preparatu w innych przypadkach niż ciężki wrodzony niedobór białka C, preparat powinien być stosowany jedynie w tym przypadku.

2. ZANIM ZASTOSUJE SIĘ CEPROTIN

Nie stosować leku CEPROTIN:

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na Białko C lub którykolwiek z pozostałych składników leku CEPROTIN, w tym białko mysie lub heparynę

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

Zachować szczególną ostrożność stosując 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 CEPROTIN, wstrzykiwanie powinno zostać wstrzymane. 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.

Kiedy leki wytwarzane są wytwarzane 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.

Stosowanie innych leków:

Nie są znane obecnie żadne interakcje z innymi lekami.

Tym niemniej, należy poinformować lekarza o aktualnie lub ostatnio przyjmowanych lekach, nawet tych, które dostępne są bez recepty lekarskiej.

Przy przestawianiu na leczenie doustnymi antykoagulantami, podawanie CEPROTIN można przerwać dopiero po osiągnięciu we krwi właściwego i stabilnego poziomu efektu działania przeciwzkrzepowego leków doustnych.

Stosowanie leku CEPROTIN z jedzeniem i piciem:

Nie dotyczy.

Ciąża i karmienia piersią

Należy poinformować lekarza o ciąży lub karmieniu piersią. Lekarz zdecyduje, czy można zastosować CEPROTIN podczas ciąży i karmienia.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn:

CEPROTIN nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku CEPROTIN:

Ponieważ zawartość sodu w maksymalnej dawce dziennej może przekraczać 200 mg, leczenie może być potencjalnie szkodliwe dla osób na diecie ubogosodowej.

3. JAK STOSOWAĆ CEPROTIN

CEPROTIN jest przeznaczony do podawania dożylnego (w postaci infuzji do żyły). Podawanie leku jest prowadzone 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.

Początkowo należy uzyskać 100% 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 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.

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

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

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).

W przypadku oporności na aktywowane białko C (APC resistance), 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 sporządzenia 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 użyciu.

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.

Wszystkie nie wykorzystane pozostałości roztworu, puste fiolki, użyte igły i strzykawki należy usunąć w sposób zgodny 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.

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku CEPROTIN:

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

W przypadku pominięcia dawki leku CEPROTIN:

Nie dotyczy

W przypadku przerwania stosowania leku CEPROTIN może wystąpić:

Nie przerywać stosowania leku CEPROTIN bez konsultacji z lekarzem.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, CEPROTIN 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 dożylny możliwe są reakcje alergiczne, w tym ciężkie i potencjalnie zagrażające życiu reakcje (anafilaksja), ale jak dotąd nie obserwowano tych działań po podaniu leku CEPROTIN. Tym niemniej 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 bardzo rzadko (w mniej niż 1 przypadku na 10 000 podań leku pacjentom) obserwowano następujące działania niepożądane: wzrost temperatury ciała (gorączka), wzrost białka C-reaktywnego, pokrzywka, swędzenie (świąd), wysypka i zawroty głowy.
- Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano w przebiegu leczenia przypadki niepokoju, krwawienia w klatce piersiowej, nadmiernego pocenia się, wzrostu temperatury ciała i zwiększonego zapotrzebowania na katecholaminy (leki podnoszące ciśnienie krwi).

Podczas podawania leku pacjentom z ciężkim wrodzonym niedoborem białka C możliwe jest wytworzenie przez tych pacjentów przeciwciał hamujących białko C i przez to osłabienie działania leku, jednak nie obserwowano tego w dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych.

Jeśli nasili się którykolwiek z tych objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ CEPROTIN

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku CEPROTIN po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego 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 lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek CEPROTIN

Proszek:

- Substancją czynną leku jest ludzkie białko C

- Inne składniki leku to albumina ludzka, sodu chlorek i sodu cytrynian • 2H₂O. 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:

Baxter AG

Industriestrasse 67

A-1220 Wiedeń, Austria

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji o tym leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela firmy Baxter AG wymienionego poniżej.

België/Belgique/ Belgien

Baxter Belgium SPRL
Bd. de la Plaine/Pleinlaan 5
B-1050 Brussel/Bruxelles/ Brüssel
Tél./Tel.: +32-2-650-1711

Luxembourg/Luxemburg

Baxter Belgium SPRL
Bd. de la Plaine/Pleinlaan 5
B-1050 Bruxelles/Brüssel, Belgique/Belgium
Tél./Tel.: +32-2-650-1711

България

ТП Бакстер АД
ул. Рачо Димчев 4
София 1000
тел.: + 359 2 9808482

Magyarország

Baxter Hungary Kft
Buday Laszlo u. 12
H-1024 Budapest
Tel.: +361 34545 19

Česká republika

Baxter Czech spol.s r.o.
Opletalova 55
CZ-110 00 Praha 1
Tel. +420 225774111

Malta

Baxter Healthcare Ltd
BioScience Medical Information
Wallingford Road, Compton Newbury
Berkshire RG20 7QW – UK, United Kingdom
Tel.: +44 1635 206345

Danmark

Baxter A/S
Gydevang 43
DK-3450 Allerød
Tlf.: +45-48-16 64 00

Nederland

Baxter B.V.
Kobaltweg 49
NL-3542 CE Utrecht
Tel.: +31-30-2488911

Deutschland

Baxter Deutschland GmbH
Im Breitspiel 13
D-69126 Heidelberg
Tel.: +49-6221-397-0

Norge

Baxter AS
Gjerdrumsvei 11
N-0486 Oslo
Tlf.: +47-22 58 48 00

Eesti

AS Oriola
Saku tn. 8
EE-11314 Tallinn
Tel.: +372 6 515 100

Österreich

Baxter Vertriebs GmbH
Landstraßer Hauptstraße 99 – Top 2A
A-1031 Wien
Tel.: +43-1-71120-0

Ελλάδα

Baxter Hellas ΕΠΕ
Εθνάρχου Μακαρίου 34
Ηλιούπολη
GR-16341 Αθήνα
Τηλ. : +30-210-9987000

Polska

Baxter Poland Sp. z o.o.
ul. Kruczkowskiego 8
PL-00-380 Warszawa
Tel.: +48 22 4883 777

España

Baxter S.L.
Pouet de Camilo, 2
E-46394 Ribarroja del Turia (Valencia)
Tel.: +34-96-2722800

Portugal

Baxter Médico Farmacêutica Lda
Sintra Business Park
Zona Ind. da Abrunheira, Edifício 10
P-2710-089 Sintra
Tel.: +351 21-925 25 00

France

Baxter
6, Avenue Louis-Pasteur BP 56
F-78311 Maurepas Cedex
Tél.: +33-1-3461-5050

Ireland

Baxter Healthcare Ltd
Unit 7 Deansgrange Industrial Estate
IRL-Blackrock, Dublin
Tel.: +353-1-2065500

Ísland

Icepharma hf.,
Lynghalsi 1
IS-110 Reykjavík
Simi: + 354-540-8000

Italia

Baxter S.p.A.
V.le Tiziano, 25
I-00196 Roma
Tel.: +39-06 32491-1

Κύπρος

Baxter Hellas ΕΠΕ
Εθνάρχου Μακαρίου 34
Ηλιούπολη
GR-16341 Αθήνα, Ελλάδα
Τηλ. : +30-210-9987000

Latvija

SIA Oriola-Rīga
Dzelzavas iela 120 M
LV-1021 Rīga
Tel.: +371 7 802 450

Lietuva

UAB TAMRO atstovybė
S. Žukausko g. 29-1
LT-09129 Vilnius
Tel.: +370 5 269 16 91

România

FARMACEUTICA REMEDIA SA
42 Octavian St.
sector 3
031232 Bucharest-RO
Tel.: + 40-21-321 01 90

Slovenija

Baxter AG
Podružnica Ljubljana
Železna cesta 14
SI-1000 Ljubljana
Tel.: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxter AG, o. z.
Dúbravská cesta 2
SK-841 04 Bratislava
Tel.: +421 2 59418455

Suomi/Finland

Baxter Oy
PL 270
Valimontie 15 A
FIN-00381 Helsinki
Puh/Tel.: +358-9-862-1111

Sverige

Baxter Medical AB
Torshamnsgatan 35
S-164 40 Kista
Tel.: +46-8-632 64 00

United Kingdom

Baxter Healthcare Ltd
Wallingford Road, Compton Newbury
Berkshire RG20 7QW - UK
Tel.: +44 1635 206345

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.