

PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CEPROTIN 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Proteinum C (humanum) z lidské plazmy purifikovaný myšími monoklonálními protilátkami. CEPROTIN 500 IU* se vyrábí jako prášek s nominálním obsahem 500 IU lidského proteinu C v jednom balení. Přípravek rozpuštěný 5 ml sterilizované vody pro injekci obsahuje přibližně 100 IU/ml proteinum C (humanum).

Síla (IU) se určuje za použití chromogenní substrátové metody podle mezinárodního standardu Světové zdravotnické organizace (WHO).

*Jedna mezinárodní jednotka (IU) proteinu C odpovídá amidolyticky měřené aktivitě proteinu C v 1 ml normální plazmy.

Pomocné látky se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje 22,5 mg sodíku v jedné lahvičce.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Lidský protein C, prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Lyofilizovaný bílý až smetanový prášek nebo drobná tuhá hmota. Po rekonstituci je pH roztoku 6,7 až 7,3 a osmolalita je minimálně 240 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

CEPROTIN je indikován k profylaxi a léčbě purpury fulminans, kumarinem indukované nekrózy kůže a žilních trombotických příhod u pacientů s těžkým vrozeným nedostatkem proteinu C.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu CEPROTINEM je třeba zahájit pod dohledem lékaře se zkušenostmi se substituční léčbou koagulačními faktory/inhibitory tam kde je uskutečnitelné monitorování aktivity proteinu C.

Dávkování

Dávkování je třeba individuálně přizpůsobit výsledkům laboratorních testů.

Léčba akutních epizod a krátkodobá profylaxe (včetně invazivních postupů)

Na počátku léčby je třeba dosáhnout 100 % (1 IU/ml) aktivity proteinu C a po dobu léčby udržovat aktivitu vyšší než 25 %.

Doporučuje se počáteční dávka 60 až 80 IU/kg pro stanovení recovery a biologického poločasu. Pro zjištění plazmatické hladiny proteinu C u pacienta se před zahájením léčby přípravkem CEPROTIN a během ní doporučuje provádět měření aktivity proteinu C s použitím chromogenních substrátů.

Dávkování je třeba stanovit na základě laboratorních měření aktivity proteinu C. V případě akutní trombotické události je třeba provádět měření každých 6 hodin až do doby stabilizace pacienta, poté dvakrát denně a pokaždé bezprostředně před aplikací další injekce. Je nutné si uvědomit, že biologický poločas proteinu C může být při určitých klinických stavech výrazně zkrácen: např. Při akutní trombóze s purpura fulminans a při kožní nekróze.

Pokud je odpověď na injekční podání přípravku CEPROTIN uspokojivá (měřeno chromogenními testy), může být dávkování postupně sníženo na 12hodinové dávkování, aby byla zajištěna minimální aktivita proteinu C $> 25\%$ ($> 0,25$ IU/ml).

Pacienti léčení během akutní fáze choroby mohou vykazovat mnohem slabší zvýšení aktivity proteinu C. Široká variabilita individuálních reakcí vyžaduje pravidelnou kontrolu vlivu přípravku CEPROTIN na koagulační parametry.

U pacientů profylakticky léčených proteinem C lze připustit vyšší hladiny v situacích zvýšeného rizika trombózy (např. infekce, trauma nebo chirurgický výkon).

Dlouhodobá profylaxe

K dlouhodobé profylaktické léčbě má být dávka 45 až 60 IU/kg podávána každých 12 hodin. Měření aktivity proteinu C má být provedeno tak, aby byla zajištěna minimální hladina 25 % nebo více. Podle toho má být upravena dávka nebo frekvence infuzí.

Ve vzácných a výjimečných případech byla subkutánní infuze 250–350 IU/kg schopna terapeuticky účinně zvýšit plazmatické hladiny proteinu C u pacientů bez žilního přístupu.

Kombinovaná léčba

Při převádění pacienta na trvalou profylaxi perorálními antikoagulancii lze ukončit substituci proteinu C až po dosažení stabilního antikoagulačního účinku (viz bod 4.5). Kromě toho se během zahajovací léčby perorálními antikoagulancii doporučuje začít nízkou dávkou a postupně ji zvyšovat, spíše než použít standardní sytící dávku.

Při zahájení kombinované léčby antikoagulancii (zejména antagonisty vitamínu K) s proteinem C je třeba před zahájením antikoagulace udržovat stabilní hladiny aktivity proteinu C nad 0,25 IU/ml (chromogenní). Doporučuje se pečlivé sledování mezinárodního normalizovaného poměru (INR). V kombinaci koncentráту proteinu C a antikoagulantů má být minimální hladina proteinu C udržována na 10 % nebo více.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Na základě omezených klinických zkušeností u dětí z hlášení a studií u 83 pacientů je doporučené dávkování pro dospělé subjekty považováno za platné i pro novorozence a pediatrickou populaci (viz bod 5.1).

Rezistence na aktivovaný protein C (APC rezistence)

Omezené klinické údaje o pacientech s **kombinovaným** těžkým vrozeným nedostatkem proteinu C a s APC rezistencí nejsou pro potvrzení bezpečnosti a účinnosti použití přípravku CEPROTIN dostačující.

Porucha funkce ledvin a/nebo jater

Bezpečnost a účinnost přípravku CEPROTIN u pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo jater nebyly stanoveny. Pacienti s některým z těchto onemocnění mají být pečlivě sledováni.

Způsob podání

CEPROTIN se podává intravenózní injekcí po rekonstituci prášku pro injekční roztok ve sterilizované vodě pro injekci.

CEPROTIN má být podáván maximální rychlostí 2 ml za minutu, s výjimkou dětí s tělesnou hmotností <10 kg: u těchto dětí by neměla rychlost injekčního podání překročit 0,2 ml/kg/min.

Stejně jako u všech intravenózně podávaných bílkovinných produktů nelze vyloučit výskyt hypersenzitivních reakcí alergického typu. Vzhledem k možnosti výskytu alergických příznaků akutního až život ohrožujícího charakteru je třeba přípravek podávat v místech s dostupným zázemím pro podporu základních životních funkcí.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na myší bílkovinu nebo heparin, s výjimkou léčby život ohrožujících trombotických komplikací.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersenzitivita

Protože nelze vyloučit riziko výskytu hypersenzitivní reakce alergického typu, je třeba pacienta poučit o časných známkách hypersenzitivní reakce, jako jsou vyrážka, generalizovaná kopřivka, svírání na hrudníku, sípání, hypotenze a anafylaxe. Při výskytu těchto příznaků musí pacienti uvědomit lékaře. Doporučuje se okamžité přerušování podávání přípravku.

V případě šoku se postupuje v souladu s pravidly moderní protišokové terapie.

Inhibiční protilátky

Pokud je přípravek používán u pacientů se závažným vrozeným deficitem proteinu C, mohou se vyvinout protilátky inhibující protein C.

Přenos infekce

Standardní opatření zabraňující přenosu infekce v souvislosti s používáním léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy zahrnují pečlivý výběr dárců, testování jednotlivých odběrů krve a plazmatických poolů na specifické ukazatele infekce a účinné výrobní kroky, při nichž jsou inaktivovány nebo odstraněny viry. Přes všechna tato opatření při přípravě léků vyráběných z lidské krve nebo plazmy nelze možnost přenosu infekce zcela vyloučit. To platí i pro jakékoli neznámé nebo vznikající viry a jiné patogeny.

Přijatá opatření jsou považována za účinná u obalených virů, jako jsou HIV, HBV a HCV, a u neobaleného viru HAV.

Přijatá opatření mohou mít omezenou účinnost proti neobaleným virům jako je parvovirus B19. Infekce parvovirem B19 může mít vážné následky pro těhotné ženy (infekce plodu) a pro pacienty s imunodeficitem nebo zvýšenou produkcí erytrocytů (např. hemolytická anémie).

Při pravidelném/opakovaném podávání přípravků Proteinu C vyráběných z lidské plazmy je třeba u pacientů zvážit vhodnou vakcinaci (proti hepatitidě A a B).

Trombocytopenie indukovaná heparinem (HIT)

CEPROTIN může obsahovat stopové množství heparinu. Mohou být pozorovány heparinem navozené alergické reakce, které mohou být spojené s rychlým poklesem počtu trombocytů (HIT). U pacientů s HIT se mohou objevit takové příznaky, jako je arteriální a venózní trombóza, diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC), purpura, petechie a gastrointestinální krvácení (melena). Při podezření na HIT je třeba ihned stanovit počet trombocytů a v případě potřeby léčbu přípravkem CEPROTIN ukončit. Identifikace HIT je komplikována skutečností, že tyto příznaky se mohou projevit již v akutní fázi u pacientů s těžkým vrozeným nedostatkem proteinu C. Pacienti s HIT by se měli v budoucnu vyhnout užívání léků obsahujících heparin.

Souběžná léčba antikoagulancii

Během dosavadních klinických zkušeností bylo pozorováno několik krvácivých epizod. Tyto krvácivé epizody mohly být způsobeny souběžnou léčbou antikoagulancii (např. heparinem). Nelze však zcela vyloučit, že se na vzniku těchto krvácivých stavů podílelo také podávání přípravku CEPROTIN.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 22,5 mg sodíku v jedné lahvičce, což odpovídá 1,1 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V současné době nejsou známy žádné interakce s jinými léčivými přípravky.

Interakce s antagonisty vitamínu K

U pacientů, v úvodní fázi léčby perorálními antikoagulancii ze skupiny antagonistů vitamínu K (např. warfarin) může vzniknout přechodný hyperkoagulační stav dříve, než se objeví požadovaný antikoagulační účinek. Tento přechodný jev lze vysvětlit tím, že protein C, který je sám bílkovinou závislou na vitamínu K, má kratší biologický poločas než většina bílkovin závislých na vitamínu K (např. II, IX a X). Aktivita proteinu C je následně potlačena v iniciální fázi léčby rychleji než aktivita prokoagulačních faktorů. Z tohoto důvodu je třeba v případě přechodu pacienta na léčbu perorálními antikoagulancii pokračovat v substituci proteinu C až do dosažení stabilního antikoagulačního účinku. Přestože se warfarinem indukovaná nekróza kůže může během zahájení léčby perorálními antikoagulancii vyskytnout u kteréhokoliv pacienta, pacienti s vrozeným nedostatkem proteinu C představují zvláště rizikovou skupinu (viz bod 4.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Přestože byl přípravek CEPROTIN bezpečně používán při léčbě těhotných žen s nedostatkem proteinu C, bezpečnost jeho podání během těhotenství u člověka nebyla ověřena v kontrolovaných klinických studiích. Kromě toho nejsou k dispozici žádné údaje o vylučování proteinu C do mateřského mléka. Proto je třeba přínos používání přípravku CEPROTIN v období těhotenství nebo kojení zvážit vzhledem k riziku pro matku a dítě; přípravek má být použit, pouze pokud je jednoznačně indikován.

Informace o infekci parvovirem B19 viz bod 4.4.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

CEPROTIN nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Stejně jako u jiných intravenózních přípravků jsou možné reakce přecitlivělosti alergického typu. Pacienti by měli být informováni o časných známkách reakcí z přecitlivělosti, které mohou zahrnovat angioedém, pálení a bodání v místě vpichu, zimnici, zrudnutí, vyrážku, pruritus, generalizovanou kopřivku, bolest hlavy, kopřivku, hypotenzi, letargii, nauzeu, neklid, tachykardii, svíravý pocit na hrudi, mravenčení, zvracení a sípání. V případě výskytu těchto příznaků by pacienti měli neprodleně kontaktovat svého lékaře (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Během klinických studií s CEPROTINEM byly hlášeny celkem 3 nezávažné nežádoucí účinky (NÚ) u 1 z 67 zařazených pacientů (vyrážka a pruritus (seskupeno pod hypersenzitivitou) a závrať). Celkem se uskutečnilo 6375 podání CEPROTINU.

Frekvence byly vyhodnoceny podle následujícího pravidla: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Distribuce nežádoucích účinků je následující:

Třída systémových orgánů	Nežádoucí účinek	Preferovaný termín	Kategorie četnosti při infuzích
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Vyrážka	Vzácné
		Pruritus	Vzácné
Poruchy nervové soustavy	Závrať	Závrať	Vzácné

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

V rámci postmarketingové zkušenosti byly hlášeny tyto nežádoucí účinky s frekvencí není známo:

Psychiatrické poruchy: neklid

Poruchy kůže a podkožní tkáně: hyperhidróza

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: reakce v místě injekce

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nebyly zaznamenány žádné příznaky předávkování CEPROTINEM.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: skupina antitrombotika, ATC kód B01AD12

Mechanismus účinku

Protein C je antikoagulační glykoprotein závislý na vitamínu K, který se tvoří v játrech. Na endoteliálním povrchu je trombin/trombomodulinovým komplexem přeměňován na APC. APC je serinová proteáza se silnými antikoagulačními účinky, zvláště v přítomnosti svého kofaktoru proteinu S. Působení APC spočívá v inaktivaci aktivované formy faktoru V a VIII, čímž dochází ke snížení tvorby trombinu. Byl také prokázán profibrinolytický účinek APC.

Intravenózní podání přípravku CEPROTIN zajišťuje okamžité, ale dočasné zvýšení plazmatické hladiny proteinu C. Předpokládá se, že substituce proteinu C u pacientů s jeho nedostatkem bude mít za následek zvládnutí nebo – v případě profylaktického podání – prevenci trombotických komplikací.

Klinická účinnost

Byla dokončena multicentrická otevřená nerandomizovaná 3dílná klinická studie fáze 2/3 u subjektů s těžkým vrozeným deficitem proteinu C za účelem vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti koncentráту proteinu C (pivovní studie 400101). Tato studie zahrnovala 18 případů s vážným vrozeným deficitem proteinu C, definována jako úroveň aktivity proteinu C <20 % a s mediánem věku 5,8 roků (rozmezí od 0 do 26 let). Ve studii dlouhodobé profylaxe byl medián věku 2,8 roků (rozmezí od 0 do 22 let). Celkem 24 epizod purpury fulminans (PF), kumarinem indukované kožní nekrózy (CISN) a dalších vaskulárních tromboembolických příhod bylo léčeno CEPROTINEM u 11 subjektů. Bylo analyzováno sedm cyklů krátkodobé profylaxe před operací nebo zahájením antikoagulační léčby a 8 cyklů dlouhodobé profylaxe. Výsledky této studie ukazují, že CEPROTIN je účinný při léčbě akutních trombotických epizod, a podporují použití CEPROTINU jak pro krátkodobou, tak pro dlouhodobou trombotickou profylaktickou léčbu.

Další zkušenosti s CEPROTINEM představují případové studie a klinická studie u celkem 69 pediatrických pacientů se získaným deficitem proteinu C. Je to randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie ověření dávky v indikaci získaného deficitu proteinu C vyvolaného meningokokovou sepsí (IMAG-112). Zprávy naznačují, že CEPROTIN je dobře snášen u dětí a malých kojenců.

Dávkování ve výše uvedených studiích u celkem 87 pacientů ukazuje, že doporučené dávkování pro dospělé subjekty platí rovněž pro novorozence a dětskou populaci.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické údaje byly hodnoceny u 21 asymptomatických pacientů s homozygotním nebo dvojitě heterozygotním nedostatkem proteinu C. Plazmatická aktivita proteinu C byla měřena chromogenním testem. Hodnoty biologického poločasů se pohybovaly v rozmezí 4,4 až 15,8 hodin při použití kompartmentového modelu a v rozmezí 4,9 až 14,7 při použití non-kompartimentové metody. Individuální nárůst recovery se pohyboval v rozmezí 0,50 až 1,76 [(IU/dl)/(IU(kg))]. Věk, tělesná hmotnost a objem plazmy jednotlivých pacientů se významně lišily.

U pacientů s akutním trombotickým onemocněním může být výrazně redukován nárůst zvýšení hladiny proteinu C v plazmě i biologický poločas.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Protein C obsažený v přípravku CEPROTIN je normální složkou lidské plazmy a chová se jako endogenní protein C. Experimentální studie kancerogenity či mutagenity – zvláště u heterologních druhů – proto nejsou považovány za nezbytné.

Testování toxicity po jednorázovém podání prokázalo, že ani dávky několikanásobně převyšující doporučené dávkování u člověka na kilogram tělesné hmotnosti (desetinásobně) neměly u hlodavců za následek toxické účinky.

V provedeném Amesově testu nevykazoval CEPROTIN žádný mutagenní potenciál.

Studie toxicity po opakovaném podání nebyly prováděny, protože předchozí zkušenost s koagulačními přípravky prokázala jejich omezenou hodnotu. Rozdíl mezi druhy, jimž by byl protein aplikován, a lidským proteinem C by měl nevyhnutelně za následek imunitní reakci s tvorbou protilátek.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Lidský albumin
Dihydrát citrátu sodného
Chlorid sodný

Rozpouštědlo

Sterilizovaná voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky
Rekonstituovaný roztok musí být ihned použit.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem. Uchovávejte lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

500 IU a 1 000 IU
Prášek CEPROTIN je dodáván v injekčních lahvičkách z neutrálního skla hydrolytického typu I (500 IU) nebo hydrolytického typu II (1 000 IU).
Rozpouštědlo je dodáváno v injekčních lahvičkách z neutrálního skla hydrolytického typu I. Lahvičky s přípravkem a rozpouštědlem jsou uzavřeny zátkami z butylové pryže.

Každé balení rovněž obsahuje:

- jednu převodní jehlu
- jednu filtrační jehlu

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pomocí sterilní převodní jehly rozpustíte lyofilizovaný prášek CEPROTIN pro přípravu injekčního roztoku dodaným rozpouštědlem (sterilizovaná voda pro injekci). Lahvičkou zlehka kružte až do úplného rozpuštění prášku. Roztok je po rekonstituci slabě nažloutlý a čirý s lehkou opalescencí, bez přítomnosti viditelných částic.

Roztok se natáhne sterilní filtrační jehlou do jednorázové injekční stříkačky. K natažení obsahu každé lahvičky rozpuštěného přípravku CEPROTIN musí být použita nová, nepoužitá filtrační jehla. Pokud jsou v roztoku viditelné částice, musí být zlikvidován.

Rozpuštěný roztok se ihned aplikuje v intravenózní injekci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 6
1221, Vídeň
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/01/190/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. července 2001

Datum posledního prodloužení registrace: 16. července 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

12/2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.