

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

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

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Profilaktyka długoterminowa

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

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

Leczenie skojarzone

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

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

Oporność na aktywowane białko C (APC)

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

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

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

Sposób podawania

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

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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

Nadwrażliwość

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

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

Inhibitory

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

Czynniki zakaźne

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

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

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

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

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

Jednoczesne podawanie leków przeciwzakrzepowych

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

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie są znane obecnie żadne interakcje z innymi lekami.

Interakcje z antagonistami witaminy K

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Informacje dotyczące zakażenia parwowirusem B19, patrz punkt 4.4.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

Rozkład działań niepożądanych związanych z produktem leczniczym jest następujący:

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

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

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

Zaburzenia psychiczne: niepokój

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: nadmierne pocenie się

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Nie odnotowano objawów przedawkowania produktu leczniczego CEPROTIN.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe, kod ATC: B01AD12

Mechanizm działania

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

Dożylnie podanie produktu leczniczego CEPROTIN powoduje natychmiastowe, ale przemijające zwiększenie stężenia białka C w osoczu. Terapia substytucyjna u pacjentów z niedoborem białka C ma

na celu opanowanie powikłań zakrzepowych lub w przypadku podawania profilaktycznego — zapobiega ich wystąpieniu.

Skuteczność kliniczna

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

Nie przeprowadzono badań toksyczności przewlekłej, gdyż wcześniejsze doświadczenia z preparatami białek układu krzepnięcia pokazały, że badania te mają ograniczoną wartość. Różnica pomiędzy

białkiem C ludzkim i gatunku zwierzęcia doświadczalnego wywołałaby z pewnością odpowiedź immunologiczną z wytworzeniem przeciwciał.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Albumina ludzka
Trisodu cytrynian dwuwodny
Sodu chlorek

Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

3 lata
Sporządzony roztwór należy zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Każde opakowanie zawiera ponadto:

- jedną igłę dwustronną
- jedną igłę z filtrem

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Gotowy roztwór należy podać natychmiast w postaci wstrzyknięcia dożylnego.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wiedeń
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/190/001

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12/2022

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

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

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Profilaktyka długoterminowa

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

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

Leczenie skojarzone

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

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

Oporność na aktywowane białko C (APC)

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

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

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

Sposób podawania

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

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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

Nadwrażliwość

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

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

Inhibitory

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

Czynniki zakaźne

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

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

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

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

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

Jednoczesne podawanie leków przeciwzakrzepowych

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

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie są znane obecnie żadne interakcje z innymi lekami.

Interakcje z antagonistami witaminy K

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Informacje dotyczące zakażenia parwowirusem B19, patrz punkt 4.4.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

Rozkład działań niepożądanych związanych z produktem leczniczym jest następujący:

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

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

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

Zaburzenia psychiczne: niepokój

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: nadmierne pocenie się

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Nie odnotowano objawów przedawkowania produktu leczniczego CEPROTIN.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe, kod ATC: B01AD12

Mechanizm działania

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

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

Skuteczność kliniczna

Zakończono jedno prospektywne, wielośrodkowe, prowadzone metodą otwartej próby, bez randomizacji, 3-częściowe badanie kliniczne fazy II/III, obejmujące uczestników z ciężkim wrodzonym niedoborem białka C w celu oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania koncentratu białka C (główne badanie 400101). Do badania włączono 18 uczestników z ciężkim wrodzonym niedoborem białka C, zdefiniowanym jako poziom aktywności białka C <20%, i medianą

wieku 5,8 lat (zakres od 0 do 26 lat). W grupie objętej profilaktyką długoterminową mediana wieku wyniosła 2,8 lat (zakres od 0 do 22 lat). U 11 uczestników, produkt leczniczy CEPROTIN stosowano łącznie w leczeniu 24 epizodów plamicy piorunującej (ang. purpura fulminans, PF), martwicy skóry wywołanej kumaryną (ang. coumarin-induced skin necrosis, CISN) oraz innych naczyniowych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Analizie poddano 7 cykli profilaktyki krótkoterminowej przed operacją lub rozpoczęciem leczenia przeciwzakrzepowego oraz 8 cykli profilaktyki długoterminowej. Wyniki tego badania wskazują, że produkt leczniczy CEPROTIN jest skuteczny w leczeniu ostrych epizodów zakrzepowych i uzasadniają stosowanie produktu leczniczego CEPROTIN zarówno w krótkoterminowej jak i długoterminowej profilaktyce zakrzepowej.

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Albumina ludzka
Trisodu cytrynian dwuwodny
Sodu chlorek

Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

3 lata
Sporządzony roztwór należy zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Każde opakowanie zawiera ponadto:

- jedną igłę dwustronną
- jedną igłę z filtrem

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Gotowy roztwór należy podać natychmiast w postaci wstrzyknięcia dożylnego.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wiedeń
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/190/002

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12/2022

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