

PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CEPROTIN 1 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Proteinum C (humanum) z lidské plazmy purifikovaný myšími monoklonálními protilátkami. CEPROTIN 1 000 IU* se vyrábí jako prášek s nominálním obsahem 1 000 IU lidského proteinu C v jednom balení. Přípravek rozpuštěný 10 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 44,9 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 léčbě při purpura fulminans a při kumarinem indukované nekróze kůže u pacientů s těžkým vrozeným nedostatkem proteinu C. Kromě toho je CEPROTIN indikován ke krátkodobé profylaxi u pacientů se těžkým vrozeným nedostatkem proteinu C, platí-li jedna či více z níže uvedených podmínek:

- hrozí chirurgická či invazivní léčba
- během zahájení léčby kumarinovými deriváty
- samotná léčba kumarinovými deriváty není dostatečná
- léčba kumarinovými deriváty není proveditelná

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.

Na počátku léčby je třeba dosáhnout 100% 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.

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.

Pacienti se zhoršenou funkcí ledvin nebo jater by měli být pečlivě sledováni. (viz bod 4.4)

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.

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.

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

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.

Pediatrická populace

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

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 přerušení podávání přípravku.

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

Zhoršená funkce ledvin a/nebo jater

Nejsou k dispozici žádné údaje o léčbě pacientů se zhoršenou funkcí ledvin nebo jater, a proto se doporučuje tyto pacienty pečlivě sledovat.

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

CEPROTIN může obsahovat stopové množství heparinu. Mohou být pozorovány heparinem navozené alergické reakce, které mohou být spojené s rychlým poklesem počtu trombocytů (heparinem vyvolaná trombocytopenie, 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 44,9 mg sodíku v jedné lahvičce, což odpovídá 2,2 % 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. Distribuce nežádoucích účinků je následující:

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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

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 aktivovaný protein C (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 a bezpečnost

Do analýzy účinnosti bylo zařazeno dvanáct případů krátkodobé profylaxe před chirurgickým výkonem nebo před invazivní léčbou a 7 případů dlouhodobé profylaxe.

Nebyly prováděny formální klinické studie u pediatrické populace ani novorozenců s těžkým vrozeným deficitem proteinu C. Bylo však publikováno několik malých retrospektivních a prospektivních studií zaměřených na další oblasti klinického použití v této populaci. Indikace byla prevence a léčba purpury fulminans a trombotické choroby zahrnující celkem 14 subjektů od 2 dní až do adolescence.

Pediatrická populace

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 83 pacientů ukazuje, že doporučené dávkování pro dospělé subjekty platí rovněž pro novorozence a dětskou populaci.

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.

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 poločasu 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-kompartmentové 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 provedeny, 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 uchování

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

Podmínky uchování 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 rozpusťte lyofilizovaný CEPROTIN prášek pro injekční roztok dodaným rozpouštědlem (sterilizovaná voda pro injekci). Lahvičkou zlehka kroužte až do úplného rozpuštění prášku. Roztok je po rekonstituci slabě nažloutlý a čirý až lehce opalescentní, 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 67
1221, Vídeň
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/01/190/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. července 2001

Datum posledního prodloužení registrace: 16. července 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

10/2020

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