

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CEPROTIN 500 IUκόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Πρωτεΐνη C από ανθρώπινο πλάσμα κεκαθαρισμένη με μονοκλωνικά αντισώματα ποντικού.
Το CEPROTIN 500 IU* παρασκευάζεται σε μορφή κόνεως που περιέχει ονομαστικά 500 IU ανθρώπινης πρωτεΐνης C ανά φιαλίδιο. Μετά την ανασύστασή του με 5 ml Στείρο Ύδωρ για Ενέσιμα, το προϊόν περιέχει κατά προσέγγιση 100 IU/ml ανθρώπινης πρωτεΐνης C.

Η δραστηριότητα (IU) προσδιορίζεται με τη χρήση μίας μεθόδου χρωμογόνου υποστρώματος έναντι του Διεθνούς Προτύπου του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO).

Έκδοχα:

Χλωριούχο νάτριο
Κιτρικό νάτριο · 2H₂O

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

*1 Διεθνής Μονάδα (IU) πρωτεΐνης C αντιστοιχεί στην δραστηριότητα της πρωτεΐνης C η οποία μετράται αμιδολυτικά σε 1 ml φυσιολογικού πλάσματος.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

Λευκή ή υπόλευκου χρώματος κόνις ή εύθρυπτη στερεά μορφή. Μετά την ανασύσταση το διάλυμα έχει pH μεταξύ 6,7 και 7,3 και ωσμωτικότητα όχι λιγότερη από 240 mosmol/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το CEPROTIN ενδείκνυται στην κεραυνοβόλο πορφύρα και στην νέκρωση του δέρματος επαγόμενη από κουμαρίνη σε ασθενείς με σοβαρή συγγενή ανεπάρκεια σε πρωτεΐνη C. Επίσης το CEPROTIN ενδείκνυται στην βραχυπρόθεσμη προφύλαξη σε ασθενείς με σοβαρή συγγενή ανεπάρκεια σε πρωτεΐνη C, αν ισχύουν μία ή περισσότερες από τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

- επικείμενη χειρουργική επέμβαση ή επεμβατική θεραπεία
- κατά την έναρξη θεραπείας με κουμαρίνη
- όταν η θεραπεία μόνο με κουμαρίνη δεν είναι επαρκής
- όταν η θεραπεία με κουμαρίνη δεν είναι εφικτή.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το CEPROTIN θα πρέπει να αρχίσει κάτω από την επίβλεψη ενός ιατρού με εμπειρία σε θεραπεία υποκατάστασης με παράγοντες πήξης/ανασταλτές, όπου η παρακολούθηση της δραστηριότητας της πρωτεΐνης είναι εφικτή.

Η δόση θα πρέπει να ρυθμίζεται με βάση την εργαστηριακή εκτίμηση για κάθε εξατομικευμένη περίπτωση.

Αρχικά θα πρέπει να επιτευχθεί ένα επίπεδο δραστηριότητας πρωτεΐνης C της τάξεως του 100% το οποίο θα πρέπει να διατηρείται πάνω από 25% κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Προτείνεται μια αρχική δόση των 60 έως 80 IU/kg για τον προσδιορισμό της ανάκτησης και του χρόνου ημιζωής.

Συνιστάται η μέτρηση της δραστηριότητας της πρωτεΐνης C με την χρήση χρωμογόνων υποστρωμάτων για τον προσδιορισμό του επιπέδου της πρωτεΐνης C στο πλάσμα των ασθενών πριν και κατά την διάρκεια της θεραπείας με το CEPROTIN.

Η δοσολογία πρέπει να προσδιορίζεται με βάση εργαστηριακές μετρήσεις της δραστηριότητας της πρωτεΐνης C. Σε περίπτωση οξέος θρομβωτικού επεισοδίου οι μετρήσεις θα πρέπει να γίνονται κάθε 6 ώρες μέχρι τη σταθεροποίηση του ασθενούς και στη συνέχεια δυο φορές την ημέρα και πάντα αμέσως πριν την επόμενη ένεση. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι ο χρόνος ημιζωής της πρωτεΐνης C μπορεί να μειώνεται σημαντικά σε κάποιες κλινικές καταστάσεις όπως οξεία θρόμβωση με κεραυνοβόλο πορφύρα και νέκρωση δέρματος.

Ασθενείς, στους οποίους χορηγείται η θεραπεία κατά την διάρκεια της οξείας φάσης της ασθένειάς τους, μπορούν να εμφανίσουν πολύ μικρότερες αυξήσεις στην δραστηριότητα της πρωτεΐνης C. Η μεγάλη διακύμανση στην ανταπόκριση κάθε ατόμου υποδηλώνει ότι οι επιδράσεις του CEPROTIN στις παραμέτρους πήξης θα πρέπει να ελέγχονται σε τακτική βάση.

Ασθενείς με νεφρική και/ή ηπατική ανεπάρκεια πρέπει να παρακολουθούνται πιο στενά. (βλ. παράγραφο 4.4)

Βάσει περιορισμένης κλινικής εμπειρίας σε παιδιά προερχόμενη από αναφορές και μελέτες σε 83 ασθενείς, οι δοσολογικές οδηγίες για ενήλικα άτομα θεωρούνται έγκυρες για τον πληθυσμό των νεογνών και των παιδιατρικών ασθενών (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε σπάνιες και εξαιρετικές περιπτώσεις, η υποδόρια έγχυση 250-350 IU/kg ήταν ικανή να επιφέρει θεραπευτικά επίπεδα πλάσματος πρωτεΐνης C σε ασθενείς χωρίς ενδοφλέβια προσπέλαση.

Εάν ο ασθενής μεταβεί σε μόνιμη προφυλακτική αγωγή με από του στόματος αντιπηκτικά, η θεραπεία υποκατάστασης με πρωτεΐνη C πρέπει να διακόπτεται μόνο όταν θα έχει επιτευχθεί σταθερό αντιπηκτικό αποτέλεσμα (βλ. 4.5). Επιπρόσθετα, κατά την έναρξη αντιπηκτικής θεραπείας από το στόμα συνιστάται η θεραπεία να ξεκινήσει με μία χαμηλή δόση και να ρυθμιστεί αυξανόμενη σταδιακά, παρά να χρησιμοποιηθεί μία σταθερή δόση χορήγησης.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν προφυλακτική χορήγηση πρωτεΐνης C, δικαιολογούνται υψηλότερες τιμές της ελάχιστης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα σε περιπτώσεις όπου υπάρχει αυξημένος κίνδυνος θρόμβωσης (όπως λοίμωξη, τραύμα, ή χειρουργική επέμβαση).

Σε ασθενείς με **συνδυασμένη** σοβαρή συγγενή ανεπάρκεια σε πρωτεΐνη C **και** αντοχή στην APC υπάρχουν περιορισμένα κλινικά στοιχεία για να στηρίξουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του CEPROTIN.

Το CEPROTIN χορηγείται με ενδοφλέβια ένεση μετά από ανασύσταση της κόνεως για ενέσιμο διάλυμα με Στείρο Ύδωρ για Ενέσιμα.

Το CEPROTIN πρέπει να χορηγείται με μέγιστο ρυθμό ένεσης μέχρι 2 ml ανά λεπτό εκτός των παιδιών με σωματικό βάρος < 10 kg, όπου ο ρυθμός ένεσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 0,2 ml/kg/λεπτό.

Όπως με κάθε προϊόν πρωτεΐνης για ενδοφλέβια χρήση, είναι δυνατές αντιδράσεις υπερευαισθησίας αλλεργικού τύπου. Για την περίπτωση που προκύψουν αλλεργικά συμπτώματα τα οποία είναι οξείας φύσης και απειλητικά για την ζωή, θα πρέπει να υπάρχει πρόσβαση σε υποστηρικτικά μέσα επείγουσας ανάνηψης.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα, σε πρωτεΐνη ποντικών ή ηπαρίνη, εξαιρουμένων των περιπτώσεων που το φάρμακο χορηγείται για τον έλεγχο θρομβωτικών επιπλοκών απειλητικών για τη ζωή.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επειδή ο κίνδυνος αντίδρασης υπερευαισθησίας αλλεργικού τύπου δεν μπορεί να αποκλεισθεί, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα πρώιμα συμπτώματα αντιδράσεων υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων των κνίδωση, γενικευμένο εξάνθημα, σφίξιμο στο στήθος, συριγμό, υπόταση και αναφυλαξία. Αν τα συμπτώματα αυτά συμβούν, θα πρέπει να ενημερωθεί ο θεράπων ιατρός. Συνιστάται άμεση διακοπή της χρήσης του προϊόντος.

Σε περίπτωση καταπληξίας, πρέπει να ακολουθούνται οι ισχύουσες ειδικές οδηγίες αντιμετώπισης της καταπληξίας.

Δεν υπάρχει διαθέσιμη εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με νεφρική και/ή ηπατική ανεπάρκεια και επομένως, συνιστάται τέτοιοι ασθενείς να παρακολουθούνται πιο στενά.

Τα καθιερωμένα μέτρα για την πρόληψη λοιμώξεων οι οποίες προκαλούνται από τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που παρασκευάζονται με βάση το ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα περιλαμβάνουν επιλογή δοτών, έλεγχο των προσφερομένων μονάδων και των δεξαμενών πλάσματος για ειδικούς δείκτες λοιμογόνων παραγόντων και εφαρμογή αποτελεσματικών μεθόδων αδρανοποίησης/απομάκρυνσης ιών στην παραγωγική διαδικασία. Παρ' όλα αυτά, όταν χρησιμοποιούνται φαρμακευτικά προϊόντα που παρασκευάζονται με βάση το ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, δεν είναι δυνατόν να αποκλειστεί εντελώς η πιθανότητα μετάδοσης λοιμογόνων παραγόντων. Το ίδιο επίσης ισχύει και για άγνωστους ή πρωτοεμφανιζόμενους ιούς και άλλα παθογόνα.

Τα μέτρα που λαμβάνονται θεωρούνται αποτελεσματικά για ελυτροφόρους ιούς, όπως ο HIV, ο HBV και ο HCV και για τον μη ελυτροφόρο ιό HAV. Τα μέτρα που λαμβάνονται μπορεί να έχουν περιορισμένη αξία έναντι των μη ελυτροφόρων ιών όπως ο παρβοϊός B19. Η λοίμωξη του παρβοϊού B19 ενδέχεται να είναι σοβαρή για εγκύους (λοίμωξη του εμβρύου) και για άτομα με ανοσοανεπάρκεια ή αυξημένη ερυθροποίηση (π.χ. αιμολυτική αναιμία).

Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο κατάλληλου εμβολιασμού (ηπατίτιδας A και B) για ασθενείς που λαμβάνουν, τακτικά ή επανειλημμένα, προϊόντα Πρωτεΐνης C που προέρχονται από ανθρώπινο πλάσμα.

Συνιστάται αυστηρά, κάθε φορά που χορηγείται CEPROTIN σε έναν ασθενή, να καταγράφεται η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος, ώστε να μπορεί να σχετιστεί ο συγκεκριμένος ασθενής με την παρτίδα του προϊόντος.

Το CEPROTIN μπορεί να περιέχει ιχνοποσότητες ηπαρίνης. Ενδέχεται να παρατηρηθούν αλλεργικές αντιδράσεις επαγόμενες από ηπαρίνη, που μπορεί να συνοδεύονται από μία ταχεία μείωση του αριθμού των θρομβοκυττάρων, (θρομβοκυτοπενία επαγόμενη από ηπαρίνη [HIT]). Στους ασθενείς με HIT, ενδέχεται να εμφανιστούν συμπτώματα όπως αρτηριακή και φλεβική θρόμβωση, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC), πορφύρα, πετέχειες και γαστρεντερική αιμορραγία (μέλαινα). Αν υπάρχει υποψία για HIT, ο αριθμός των θρομβοκυττάρων πρέπει να προσδιορίζεται αμέσως και, αν είναι αναγκαίο, η θεραπεία με το CEPROTIN πρέπει να διακόπτεται. Η αναγνώριση της HIT περιπλέκεται από το γεγονός ότι αυτά τα συμπτώματα μπορεί ήδη να έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς σε οξεία φάση με σοβαρή συγγενή ανεπάρκεια σε πρωτεΐνη C. Ασθενείς με HIT θα πρέπει στο μέλλον να αποφεύγουν την χρήση φαρμάκων που περιέχουν ηπαρίνη.

Στα πλαίσια της κλινικής εμπειρίας έχουν παρατηρηθεί ορισμένα αιμορραγικά επεισόδια. Ταυτόχρονη αντιπηκτική φαρμακευτική αγωγή (όπως ηπαρίνη) μπορεί να είναι υπεύθυνη για αυτά τα αιμορραγικά επεισόδια. Παρ' όλα αυτά, δεν μπορεί να αποκλεισθεί εντελώς η περαιτέρω συμβολή του CEPROTIN σε αυτά τα αιμορραγικά περιστατικά.

Η ποσότητα νατρίου στη μέγιστη ημερήσια δόση μπορεί να υπερβαίνει τα 200 mg. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα χαμηλή σε νάτριο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν είναι γνωστές αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Σε ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά που ανήκουν στην κατηγορία των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ (π.χ. βαρφαρίνη), είναι δυνατόν να εμφανιστεί μία παροδική κατάσταση υπερπηκτικότητας πριν εκδηλωθεί η επιθυμητή αντιπηκτική δράση. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η πρωτεΐνη C, ούσα η ίδια μία πρωτεΐνη πλάσματος εξαρτώμενη από τη βιταμίνη Κ, έχει συντομότερο χρόνο ημιζωής σε σύγκριση με τις περισσότερες πρωτεΐνες που εξαρτώνται από τη βιταμίνη Κ (όπως παράγοντες II, IX, και X). Επομένως, στην αρχική φάση της θεραπείας, η δραστηριότητα της πρωτεΐνης C αναστέλλεται ταχύτερα σε σύγκριση με αυτή των προπηκτικών παραγόντων. Γι' αυτό το λόγο, αν ο ασθενής μεταβεί σε αγωγή με από του στόματος αντιπηκτικά, η θεραπεία υποκατάστασης πρωτεΐνης C πρέπει να συνεχιστεί μέχρι να επιτευχθεί ένα σταθερό αντιπηκτικό αποτέλεσμα. Αν και η επαγόμενη από τη βαρφαρίνη νέκρωση του δέρματος μπορεί να παρουσιαστεί σε οποιοδήποτε ασθενή κατά την έναρξη θεραπείας με από του στόματος αντιπηκτικά, οι ασθενείς με συγγενή ανεπάρκεια σε πρωτεΐνη C παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο (βλ. 4.2).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Αν και το CEPROTIN έχει χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια σε έγκυες γυναίκες με ανεπάρκεια σε πρωτεΐνη C, η ασφάλεια της χρήσης του στην ανθρώπινη κύηση δεν έχει αποδειχθεί σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Επίσης, δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με την έκκριση της πρωτεΐνης C στο μητρικό γάλα. Επομένως, τα οφέλη της χρήσης του CEPROTIN κατά την κύηση και γαλουχία θα πρέπει να αντισταθμίζονται έναντι των κινδύνων για τη μητέρα και το βρέφος και θα πρέπει το προϊόν να χρησιμοποιείται μόνο όταν είναι σαφώς απαραίτητο.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το CEPROTIN δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως συμβαίνει με όλα τα ενδοφλέβια προϊόντα, είναι πιθανές αντιδράσεις υπερευαισθησίας αλλεργικού τύπου. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τις πρώιμες ενδείξεις των αντιδράσεων υπερευαισθησίας που ενδέχεται να περιλαμβάνουν αγγειοοίδημα, αίσθημα καύσου και δήγματος στο σημείο της ένεσης, ρίγη, ερυθρότητα, εξάνθημα, γενικευμένη κνίδωση, κεφαλαλγία, υπόταση, λήθαργο, ναυτία, ανησυχία, ταχυκαρδία, σφίξιμο στο στήθος, μούδιασμα, έμετο και συριγμό. Εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα, θα πρέπει να συνιστάται στον ασθενή να συμβουλευτεί το γιατρό του (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με CEPROTIN, αναφέρθηκαν συνολικά 6 μη σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε 3 από 225 ασθενείς που έλαβαν μέρος. Συνολικά, έχουν δοθεί 21.988 χορηγήσεις CEPROTIN. Η κατανομή των σχετικών ανεπιθύμητων ενεργειών είναι ως ακολούθως: μία αναφορά για πυρεξία και μία αναφορά για αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη σε ένα άτομο, μία περίπτωση κνίδωσης σε ένα άτομο, μία αναφορά για κνησμό, μία αναφορά για εξάνθημα και μία αναφορά για ζάλη σε ένα άτομο. Με έναν υπολογισμένο ρυθμό ανεπιθύμητης εμπειρίας (ανά αριθμό χορηγήσεων) 0,005%, η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών ανήκει στην κατηγορία της πολύ σπάνιας.

Στην αυθόρμητη βάση δεδομένων μετά την κυκλοφορία, έχουν γίνει αναφορές ανησυχίας, αιμοθώρακα, υπερεφίδρωσης, αυξημένης θερμοκρασίας σώματος και αυξημένης ανάγκης σε κατεχολαμίνες για την υποστήριξη της αρτηριακής πίεσης (επί λέξει όρος: αυξημένη ανάγκη για κατεχολαμίνες) κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Αν το ιδιοσκεύασμα χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με σοβαρή συγγενή ανεπάρκεια σε πρωτεΐνη C, μπορεί να αναπτυχθούν αντισώματα ανασταλτές της πρωτεΐνης C.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχουν αναφερθεί συμπτώματα υπέρβασης δόσης με το CEPROTIN.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: κατηγορία αντιθρομβωτικό. Κωδικός ATC: B01AD12.

Η πρωτεΐνη C είναι μία αντιπηκτική γλυκοπρωτεΐνη εξαρτώμενη από την βιταμίνη K η οποία συντίθεται στο ήπαρ. Μετατρέπεται σε ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC) από το σύμπλοκο θρομβίνης/θρομβομοδουλίνης στην επιφάνεια του ενδοθηλίου. Η APC είναι μία πρωτεάση της σερίνης με ισχυρή αντιπηκτική δράση, ιδιαίτερα παρουσία του συμπαραγόντά της, πρωτεΐνη S. Η APC ασκεί την δράση της με την απενεργοποίηση των ενεργοποιημένων μορφών των παραγόντων V και VIII, που οδηγεί σε μείωση του σχηματισμού θρομβίνης. Η APC έχει επίσης αποδειχθεί ότι έχει προϊνωδογονολυτικά αποτελέσματα.

Η ενδοφλέβια χορήγηση του CEPROTIN παρέχει μία άμεση αλλά παροδική αύξηση των επιπέδων πρωτεΐνης C στο πλάσμα. Η υποκατάσταση πρωτεΐνης C σε ασθενείς με ανεπάρκεια σε πρωτεΐνη C αναμένεται να ελέγξει ή - όταν χορηγείται προφυλακτικά - να εμποδίσει θρομβωτικές επιπλοκές.

Δώδεκα θεραπευτικοί κύκλοι βραχυπρόθεσμης προφύλαξης πριν από την χειρουργική επέμβαση ή την επεμβατική θεραπεία και 7 θεραπευτικοί κύκλοι μακροπρόθεσμης προφύλαξης συμπεριελήφθησαν στις αναλύσεις αποτελεσματικότητας.

Δεν έχει διεξαχθεί ποτέ οποιαδήποτε επίσημη κλινική μελέτη σε πληθυσμό είτε παιδιατρικό είτε νεογνών με σοβαρή συγγενή ανεπάρκεια σε πρωτεΐνη C. Όμως, αρκετές μικρές αναδρομικές και προοπτικές μελέτες οι οποίες ερευνούσαν άλλους τομείς κλινικής εφαρμογής, έχουν δημοσιευθεί σ' αυτόν τον πληθυσμό. Η ένδειξη ήταν η πρόληψη και θεραπεία της κεραυνοβόλου πορφύρας και της θρομβωτικής νόσου, με τη συμμετοχή συνολικά 14 υποκειμένων ηλικίας 2 ημερών έως και την εφηβεία.

Άλλη εμπειρία με CEPROTIN καλύπτει αναφορές περιστατικών και μία κλινική μελέτη σε συνολικά 69 παιδιατρικούς ασθενείς με επίκτητη ανεπάρκεια σε πρωτεΐνη C. Η μελέτη είναι μία τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, δοσολογική διερευνητική μελέτη με ελεγχόμενο εικονικό φάρμακο, στην ένδειξη της επίκτητης ανεπάρκειας σε πρωτεΐνη C λόγω σηψαιμίας από μηνιγγιτιδόκοκκο (IMAG 112). Οι αναφορές υποδηλώνουν ότι το CEPROTIN είναι καλά ανεκτό σε παιδιά και μικρά νήπια.

Οι δοσολογίες των παραπάνω μελετών, οι οποίες καλύπτουν 83 ασθενείς, δείχνουν ότι οι δοσολογικές οδηγίες για ενήλικα άτομα θεωρούνται επίσης έγκυρες για τον πληθυσμό των νεογνών και των παιδιατρικών ασθενών.

Σε σπάνιες και εξαιρετικές περιπτώσεις, η υποδόρια έγχυση 250-350 IU/kg ήταν ικανή να επιφέρει θεραπευτικά επίπεδα πλάσματος πρωτεΐνης C σε ασθενείς χωρίς ενδοφλέβια προσπέλαση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

21 ασυμπτωματικά άτομα με ομοζυγωτική ή διπλή ετεροζυγωτική ανεπάρκεια σε πρωτεΐνη C αξιολογήθηκαν ως προς τα φαρμακοκινητικά δεδομένα. Η δραστηριότητα της πρωτεΐνης C στο πλάσμα μετρήθηκε με τη χρωμογόνο μέθοδο προσδιορισμού. Οι εξατομικευμένοι χρόνοι ημιζωής κυμαίνονταν από 4,4 έως 15,8 ώρες χρησιμοποιώντας ένα διαμερισματικό μοντέλο και από 4,9 έως 14,7 χρησιμοποιώντας το μη διαμερισματικό μοντέλο. Η εξατομικευμένη αυξητική ανάκτηση

κυμαινόταν από 0,50 έως 1,76 [(IU/dL)/(IU/kg)]. Οι ασθενείς διέφεραν σημαντικά στην ηλικία, το βάρος σώματος και τον όγκο του πλάσματος.

Σε ασθενείς με οξεία θρομβωτική νόσο, η αυξητική αύξηση των επιπέδων πρωτεΐνης C στο πλάσμα καθώς και ο χρόνος ημιζωής μπορεί να είναι σημαντικά μειωμένοι.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η πρωτεΐνη C που περιέχεται στο CEPROTIN είναι ένα φυσιολογικό συστατικό του ανθρωπίνου πλάσματος και δρα όπως η ενδογενής πρωτεΐνη C. Επομένως, πειραματικές μελέτες πάνω στις ογκογεννητικές και μεταλλαξιόνες επιδράσεις της - ειδικά σε ετερόλογα είδη - δεν θεωρούνται απαραίτητες.

Δοκιμασίες τοξικότητας μίας δόσης έδειξαν ότι ακόμα και δόσεις αρκετές φορές μεγαλύτερες από τη συνιστώμενη δοσολογία στον άνθρωπο ανά kg σωματικού βάρους (10πλάσιες) δεν προκάλεσαν τοξικές επιδράσεις σε τρωκτικά.

Το CEPROTIN αποδείχθηκε ότι δεν έχει μεταλλαξιγόνο επίδραση κατά την δοκιμασία Ames που πραγματοποιήθηκε.

Μελέτες τοξικότητας μετά από επανειλημμένη χορήγηση δεν έλαβαν χώρα επειδή, προηγούμενη εμπειρία με παρασκευάσματα πήξης είχε δείξει ότι τέτοιες μελέτες έχουν περιορισμένη αξία. Η διαφορά ανάμεσα στα είδη αποδέκτες και στην ανθρώπινη πρωτεΐνη C θα έχει ως σίγουρο αποτέλεσμα την ανοσολογική απόκριση με σχηματισμό αντισωμάτων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κόνις

Ανθρώπινη λευκωματίνη

Χλωριούχο νάτριο

Κιτρικό νάτριο · 2H₂O

Διαλύτης

Στείρο Ύδωρ για Ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Το ανασυσταμένο διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

500 IU και 1000 IU: Η κόνις CEPROTIN διατίθεται σε φιαλίδια από ουδέτερο γυαλί είτε υδρολυτικού τύπου I (500 IU) ή υδρολυτικού τύπου II (1000 IU). Ο διαλύτης διατίθεται σε φιαλίδια από ουδέτερο γυαλί υδρολυτικού τύπου I. Τα φιαλίδια του προϊόντος και του διαλύτη διαθέτουν πώμα από ελαστικό βουτυλίου.

Κάθε συσκευασία περιέχει επίσης:

- μία βελόνα μεταφοράς
- μία βελόνα με φίλτρο

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλοι χειρισμοί

Η λυοφιλοποιημένη κόνις για ενέσιμο διάλυμα του CEPROTIN ανασυστάται με τον παρεχόμενο διαλύτη (Στείρο Ύδωρ για Ενέσιμα) χρησιμοποιώντας τη στείρα βελόνα μεταφοράς. Το φιαλίδιο περιστρέφεται ήπια μέχρι να διαλυθεί όλη η κόνις. Μετά την ανασύσταση το διάλυμα είναι άχρωμο έως ελαφρώς υποκίτρινο και διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον και ουσιαστικά, ελεύθερο από ορατά σωματίδια.

Το διάλυμα, μέσω της στείρας βελόνας με φίλτρο, θα τραβηχθεί μέσα στη στείρα σύριγγα μιας χρήσης. Μία ξεχωριστή μη χρησιμοποιημένη βελόνα με φίλτρο πρέπει να χρησιμοποιείται για να τραβηχθεί κάθε φιαλίδιο ανασυσταμένου CEPROTIN. Το διάλυμα θα πρέπει να απορρίπτεται εάν παρατηρηθούν ορατά σωματίδια.

Το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να χορηγείται αμέσως με ενδοφλέβια ένεση.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BAXTER AG
Industriestrasse 67
A-1220 Βιέννη Αυστρία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/01/190/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Ιουλίου 2001
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Ιουλίου 2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CEPROTIN 1000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Πρωτεΐνη C από ανθρώπινο πλάσμα κεκαθαρισμένη με μονοκλωνικά αντισώματα ποντικού. Το CEPROTIN 1000 IU* παρασκευάζεται σε μορφή κόνεως που περιέχει ονομαστικά 1000 IU ανθρώπινης πρωτεΐνης C ανά φιαλίδιο. Μετά την ανασύστασή του με 10 ml Στείρο Ύδωρ για Ενέσιμα, το προϊόν περιέχει κατά προσέγγιση 100 IU/ml ανθρώπινης πρωτεΐνης C.

Η δραστηριότητα (IU) προσδιορίζεται με τη χρήση μίας μεθόδου χρωμογόνου υποστρώματος έναντι του Διεθνούς Προτύπου του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO).

Έκδοχα:

Χλωριούχο νάτριο
Κιτρικό νάτριο · 2H₂O

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

*1 Διεθνής Μονάδα (IU) πρωτεΐνης C αντιστοιχεί στην δραστηριότητα της πρωτεΐνης C η οποία μετράται αμιδολυτικά σε 1 ml φυσιολογικού πλάσματος.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

Λευκή ή υπόλευκου χρώματος κόνις ή εύθρυπτη στερεά μορφή. Μετά την ανασύσταση το διάλυμα έχει pH μεταξύ 6,7 και 7,3 και ωσμωτικότητα όχι λιγότερη από 240 mosmol/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το CEPROTIN ενδείκνυται στην κεραυνοβόλο πορφύρα και στην νέκρωση του δέρματος επαγόμενη από κουμαρίνη σε ασθενείς με σοβαρή συγγενή ανεπάρκεια σε πρωτεΐνη C. Επίσης το CEPROTIN ενδείκνυται στην βραχυπρόθεσμη προφύλαξη σε ασθενείς με σοβαρή συγγενή ανεπάρκεια σε πρωτεΐνη C, αν ισχύουν μία ή περισσότερες από τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

- επικείμενη χειρουργική επέμβαση ή επεμβατική θεραπεία
- κατά την έναρξη θεραπείας με κουμαρίνη
- όταν η θεραπεία μόνο με κουμαρίνη δεν είναι επαρκής
- όταν η θεραπεία με κουμαρίνη δεν είναι εφικτή.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το CEPROTIN θα πρέπει να αρχίζει κάτω από την επίβλεψη ενός ιατρού με εμπειρία σε θεραπεία υποκατάστασης με παράγοντες πήξης/ανασταλτές, όπου η παρακολούθηση της δραστηριότητας της πρωτεΐνης είναι εφικτή.

Η δόση θα πρέπει να ρυθμίζεται με βάση την εργαστηριακή εκτίμηση για κάθε εξατομικευμένη περίπτωση.

Αρχικά θα πρέπει να επιτευχθεί ένα επίπεδο δραστηριότητας πρωτεΐνης C της τάξεως του 100% το οποίο θα πρέπει να διατηρείται πάνω από 25% κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Προτείνεται μια αρχική δόση των 60 έως 80 IU/kg για τον προσδιορισμό της ανάκτησης και του χρόνου ημιζωής.

Συνιστάται η μέτρηση της δραστηριότητας της πρωτεΐνης C με την χρήση χρωμογόνων υποστρωμάτων για τον προσδιορισμό του επιπέδου της πρωτεΐνης C στο πλάσμα των ασθενών πριν και κατά την διάρκεια της θεραπείας με το CEPROTIN.

Η δοσολογία πρέπει να προσδιορίζεται με βάση εργαστηριακές μετρήσεις της δραστηριότητας της πρωτεΐνης C. Σε περίπτωση οξέος θρομβωτικού επεισοδίου οι μετρήσεις θα πρέπει να γίνονται κάθε 6 ώρες μέχρι τη σταθεροποίηση του ασθενούς και στη συνέχεια δυο φορές την ημέρα και πάντα αμέσως πριν την επόμενη ένεση. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι ο χρόνος ημιζωής της πρωτεΐνης C μπορεί να μειώνεται σημαντικά σε κάποιες κλινικές καταστάσεις όπως οξεία θρόμβωση με κεραυνοβόλο πορφύρα και νέκρωση δέρματος.

Ασθενείς, στους οποίους χορηγείται η θεραπεία κατά την διάρκεια της οξείας φάσης της ασθένειάς τους, μπορούν να εμφανίσουν πολύ μικρότερες αυξήσεις στην δραστηριότητα της πρωτεΐνης C. Η μεγάλη διακύμανση στην ανταπόκριση κάθε ατόμου υποδηλώνει ότι οι επιδράσεις του CEPROTIN στις παραμέτρους πήξης θα πρέπει να ελέγχονται σε τακτική βάση.

Ασθενείς με νεφρική και/ή ηπατική ανεπάρκεια πρέπει να παρακολουθούνται πιο στενά. (βλ. παράγραφο 4.4)

Βάσει περιορισμένης κλινικής εμπειρίας σε παιδιά προερχόμενη από αναφορές και μελέτες σε 83 ασθενείς, οι δοσολογικές οδηγίες για ενήλικα άτομα θεωρούνται έγκυρες για τον πληθυσμό των νεογνών και των παιδιατρικών ασθενών (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε σπάνιες και εξαιρετικές περιπτώσεις, η υποδόρια έγχυση 250-350 IU/kg ήταν ικανή να επιφέρει θεραπευτικά επίπεδα πλάσματος πρωτεΐνης C σε ασθενείς χωρίς ενδοφλέβια προσπέλαση.

Εάν ο ασθενής μεταβεί σε μόνιμη προφυλακτική αγωγή με από του στόματος αντιπηκτικά, η θεραπεία υποκατάστασης με πρωτεΐνη C πρέπει να διακόπτεται μόνο όταν θα έχει επιτευχθεί σταθερό αντιπηκτικό αποτέλεσμα (βλ. 4.5). Επιπρόσθετα, κατά την έναρξη αντιπηκτικής θεραπείας από το στόμα συνιστάται η θεραπεία να ξεκινήσει με μία χαμηλή δόση και να ρυθμιστεί αυξανόμενη σταδιακά, παρά να χρησιμοποιηθεί μία σταθερή δόση χορήγησης.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν προφυλακτική χορήγηση πρωτεΐνης C, δικαιολογούνται υψηλότερες τιμές της ελάχιστης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα σε περιπτώσεις όπου υπάρχει αυξημένος κίνδυνος θρόμβωσης (όπως λοίμωξη, τραύμα, ή χειρουργική επέμβαση).

Σε ασθενείς με **συνδυασμένη** σοβαρή συγγενή ανεπάρκεια σε πρωτεΐνη C και αντοχή στην APC υπάρχουν περιορισμένα κλινικά στοιχεία για να στηρίξουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του CEPROTIN.

Το CEPROTIN χορηγείται με ενδοφλέβια ένεση μετά από ανασύσταση της κόνεως για ενέσιμο διάλυμα με Στείρο Ύδωρ για Ενέσιμα.

Το CEPROTIN πρέπει να χορηγείται με μέγιστο ρυθμό ένεσης μέχρι 2 ml ανά λεπτό εκτός των παιδιών με σωματικό βάρος < 10 kg, όπου ο ρυθμός ένεσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 0,2 ml/kg/λεπτό.

Όπως με κάθε προϊόν πρωτεΐνης για ενδοφλέβια χρήση, είναι δυνατές αντιδράσεις υπερευαισθησίας αλλεργικού τύπου. Για την περίπτωση που προκύψουν αλλεργικά συμπτώματα τα οποία είναι οξείας φύσης και απειλητικά για την ζωή, θα πρέπει να υπάρχει πρόσβαση σε υποστηρικτικά μέσα επείγουσας ανάνηψης.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα, σε πρωτεΐνη ποντικών ή ηπαρίνη, εξαιρουμένων των περιπτώσεων που το φάρμακο χορηγείται για τον έλεγχο θρομβωτικών επιπλοκών απειλητικών για τη ζωή.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επειδή ο κίνδυνος αντίδρασης υπερευαισθησίας αλλεργικού τύπου δεν μπορεί να αποκλεισθεί, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα πρώιμα συμπτώματα αντιδράσεων υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων των κνίδωση, γενικευμένο εξάνθημα, σφίξιμο στο στήθος, συριγμό, υπόταση και αναφυλαξία. Αν τα συμπτώματα αυτά συμβούν, θα πρέπει να ενημερωθεί ο θεράπων ιατρός. Συνιστάται άμεση διακοπή της χρήσης του προϊόντος. Σε περίπτωση καταπληξίας, πρέπει να ακολουθούνται οι ισχύουσες ειδικές οδηγίες αντιμετώπισης της καταπληξίας.

Δεν υπάρχει διαθέσιμη εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με νεφρική και/ή ηπατική ανεπάρκεια και επομένως, συνιστάται τέτοιοι ασθενείς να παρακολουθούνται πιο στενά.

Τα καθιερωμένα μέτρα για την πρόληψη λοιμώξεων οι οποίες προκαλούνται από τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που παρασκευάζονται με βάση το ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα περιλαμβάνουν επιλογή δοτών, έλεγχο των προσφερομένων μονάδων και των δεξαμενών πλάσματος για ειδικούς δείκτες λοιμογόνων παραγόντων και εφαρμογή αποτελεσματικών μεθόδων αδρανοποίησης/απομάκρυνσης ιών στην παραγωγική διαδικασία. Παρ' όλα αυτά, όταν χρησιμοποιούνται φαρμακευτικά προϊόντα που παρασκευάζονται με βάση το ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, δεν είναι δυνατόν να αποκλειστεί εντελώς η πιθανότητα μετάδοσης λοιμογόνων παραγόντων. Το ίδιο επίσης ισχύει και για άγνωστους ή πρωτοεμφανιζόμενους ιούς και άλλα παθογόνα.

Τα μέτρα που λαμβάνονται θεωρούνται αποτελεσματικά για ελυτροφόρους ιούς, όπως ο HIV, ο HBV και ο HCV και για τον μη ελυτροφόρο ιό HAV. Τα μέτρα που λαμβάνονται μπορεί να έχουν περιορισμένη αξία έναντι των μη ελυτροφόρων ιών όπως ο παρβοϊός B19. Η λοίμωξη του παρβοϊού B19 ενδέχεται να είναι σοβαρή για εγκύους (λοίμωξη του εμβρύου) και για άτομα με ανοσοανεπάρκεια ή αυξημένη ερυθροποίηση (π.χ. αιμολυτική αναιμία).

Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο κατάλληλου εμβολιασμού (ηπατίτιδας A και B) για ασθενείς που λαμβάνουν, τακτικά ή επανειλημμένα, προϊόντα Πρωτεΐνης C που προέρχονται από ανθρώπινο πλάσμα.

Συνιστάται αυστηρά, κάθε φορά που χορηγείται CEPROTIN σε έναν ασθενή, να καταγράφεται η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος, ώστε να μπορεί να σχετιστεί ο συγκεκριμένος ασθενής με την παρτίδα του προϊόντος.

Το CEPROTIN μπορεί να περιέχει ιγνοποσότητες ηπαρίνης. Ενδέχεται να παρατηρηθούν αλλεργικές αντιδράσεις επαγόμενες από ηπαρίνη, που μπορεί να συνοδεύονται από μία ταχεία μείωση του αριθμού των θρομβοκυττάρων, (θρομβοκυτοπενία επαγόμενη από ηπαρίνη, [HIT]). Στους ασθενείς με HIT, ενδέχεται να εμφανιστούν συμπτώματα όπως αρτηριακή και φλεβική θρόμβωση, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, πορφύρα, πετέχειες και γαστρεντερική αιμορραγία (μέλαινα). Αν υπάρχει υποψία για HIT, ο αριθμός των θρομβοκυττάρων πρέπει να προσδιορίζεται αμέσως και, αν είναι αναγκαίο, η θεραπεία με το CEPROTIN πρέπει να διακόπτεται. Η αναγνώριση της HIT περιπλέκεται από το γεγονός ότι αυτά τα συμπτώματα μπορεί ήδη να έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς σε οξεία φάση με σοβαρή συγγενή ανεπάρκεια σε πρωτεΐνη C. Ασθενείς με HIT θα πρέπει στο μέλλον να αποφεύγουν την χρήση φαρμάκων που περιέχουν ηπαρίνη.

Στα πλαίσια της κλινικής εμπειρίας έχουν παρατηρηθεί ορισμένα αιμορραγικά επεισόδια. Ταυτόχρονη αντιπηκτική φαρμακευτική αγωγή (όπως ηπαρίνη) μπορεί να είναι υπεύθυνη για αυτά τα αιμορραγικά επεισόδια. Παρ' όλα αυτά, δεν μπορεί να αποκλεισθεί εντελώς η περαιτέρω συμβολή του CEPROTIN σε αυτά τα αιμορραγικά περιστατικά.

Η ποσότητα νατρίου στη μέγιστη ημερήσια δόση μπορεί να υπερβαίνει τα 200 mg. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα χαμηλή σε νάτριο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν είναι γνωστές αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Σε ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά που ανήκουν στην κατηγορία των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ (π.χ. βαρφαρίνη), είναι δυνατόν να εμφανιστεί μία παροδική κατάσταση υπερπηκτικότητας πριν εκδηλωθεί η επιθυμητή αντιπηκτική δράση. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η πρωτεΐνη C, ούσα η ίδια μία πρωτεΐνη πλάσματος εξαρτώμενη από τη βιταμίνη Κ, έχει συντομότερο χρόνο ημιζωής σε σύγκριση με τις περισσότερες πρωτεΐνες που εξαρτώνται από τη βιταμίνη Κ (όπως παράγοντες II, IX, και X). Επομένως, στην αρχική φάση της θεραπείας, η δραστηριότητα της πρωτεΐνης C αναστέλλεται ταχύτερα σε σύγκριση με αυτή των προπηκτικών παραγόντων. Γι' αυτό το λόγο, αν ο ασθενής μεταβεί σε αγωγή με από του στόματος αντιπηκτικά, η θεραπεία υποκατάστασης πρωτεΐνης C πρέπει να συνεχιστεί μέχρι να επιτευχθεί ένα σταθερό αντιπηκτικό αποτέλεσμα. Αν και η επαγόμενη από τη βαρφαρίνη νέκρωση του δέρματος μπορεί να παρουσιαστεί σε οποιοδήποτε ασθενή κατά την έναρξη θεραπείας με από του στόματος αντιπηκτικά, οι ασθενείς με συγγενή ανεπάρκεια σε πρωτεΐνη C παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο (βλ. 4.2).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Αν και το CEPROTIN έχει χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια σε έγκυες γυναίκες με ανεπάρκεια σε πρωτεΐνη C, η ασφάλεια της χρήσης του στην ανθρώπινη κύηση δεν έχει αποδειχθεί σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Επίσης, δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με την έκκριση της πρωτεΐνης C στο μητρικό γάλα. Επομένως, τα οφέλη της χρήσης του CEPROTIN κατά την κύηση και γαλουχία θα πρέπει να αντισταθμίζονται έναντι των κινδύνων για τη μητέρα και το βρέφος και θα πρέπει το προϊόν να χρησιμοποιείται μόνο όταν είναι σαφώς απαραίτητο.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το CEPROTIN δεν έχει καμιά επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως συμβαίνει με όλα τα ενδοφλέβια προϊόντα, είναι πιθανές αντιδράσεις υπερευαισθησίας αλλεργικού τύπου. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τις πρώιμες ενδείξεις των αντιδράσεων υπερευαισθησίας που ενδέχεται να περιλαμβάνουν αγγειοοίδημα, αίσθημα καύσου και δήγμα στο σημείο της ένεσης, ρίγη, ερυθρότητα, εξάνθημα, γενικευμένη κνίδωση, κεφαλαλγία, υπόταση, λήθαργο, ναυτία, ανησυχία, ταχυκαρδία, σφίξιμο στο στήθος, μούδιασμα, έμετο και συριγμό. Εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα, θα πρέπει να συνιστάται στον ασθενή να συμβουλευτεί το γιατρό του (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με CEPROTIN, αναφέρθηκαν συνολικά 6 μη σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε 3 από 225 ασθενείς που έλαβαν μέρος. Συνολικά, έχουν δοθεί 21.988 χορηγήσεις CEPROTIN. Η κατανομή των σχετικών ανεπιθύμητων ενεργειών είναι ως ακολούθως: μία αναφορά για πυρεξία και μία αναφορά για αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη σε ένα άτομο, μία περίπτωση κνίδωσης σε ένα άτομο, μία αναφορά για κνησμό, μία αναφορά για εξάνθημα και μία αναφορά για ζάλη σε ένα άτομο. Με έναν υπολογισμένο ρυθμό ανεπιθύμητης εμπειρίας (ανά αριθμό χορηγήσεων) 0,005%, η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών ανήκει στην κατηγορία της πολύ σπάνιας.

Στην αυθόρμητη βάση δεδομένων μετά την κυκλοφορία, έχουν γίνει αναφορές ανησυχίας, αιμοθώρακα, υπερεφίδρωσης, αυξημένης θερμοκρασίας σώματος και αυξημένης ανάγκης σε

κατεχολαμίνες για την υποστήριξη της αρτηριακής πίεσης (επί λέξει όρος: αυξημένη ανάγκη για κατεχολαμίνες) κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Αν το ιδιοσκεύασμα χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με σοβαρή συγγενή ανεπάρκεια σε πρωτεΐνη C, μπορεί να αναπτυχθούν αντισώματα ανασταλτές της πρωτεΐνης C.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχουν αναφερθεί συμπτώματα υπέρβασης δόσης με το CEPROTIN.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: κατηγορία αντιθρομβωτικό. Κωδικός ATC: B01AD12.

Η πρωτεΐνη C είναι μία αντιπηκτική γλυκοπρωτεΐνη εξαρτώμενη από την βιταμίνη K η οποία συντίθεται στο ήπαρ. Μετατρέπεται σε ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC) από το σύμπλοκο θρομβίνης /θρομβομοδουλίνης στην επιφάνεια του ενδοθηλίου. Η APC είναι μία πρωτεάση της σερίνης με ισχυρή αντιπηκτική δράση, ιδιαίτερα παρουσία του συμπαραγόντά της, πρωτεΐνη S. Η APC ασκεί την δράση της με την απενεργοποίηση των ενεργοποιημένων μορφών των παραγόντων V και VIII, που οδηγεί σε μείωση του σχηματισμού θρομβίνης. Η APC έχει επίσης αποδειχθεί ότι έχει προϊνωδογονολυτικά αποτελέσματα.

Η ενδοφλέβια χορήγηση του CEPROTIN παρέχει μία άμεση αλλά παροδική αύξηση των επιπέδων πρωτεΐνης C στο πλάσμα. Η υποκατάσταση πρωτεΐνης C σε ασθενείς με ανεπάρκεια σε πρωτεΐνη C αναμένεται να ελέγξει ή - όταν χορηγείται προφυλακτικά - να εμποδίσει θρομβωτικές επιπλοκές.

Δώδεκα θεραπευτικοί κύκλοι βραχυπρόθεσμης προφύλαξης πριν από την χειρουργική επέμβαση ή την επεμβατική θεραπεία και 7 θεραπευτικοί κύκλοι μακροπρόθεσμης προφύλαξης συμπεριελήφθησαν στις αναλύσεις αποτελεσματικότητας.

Δεν έχει διεξαχθεί ποτέ οποιαδήποτε επίσημη κλινική μελέτη σε πληθυσμό είτε παιδιατρικό είτε νεογνών με σοβαρή συγγενή ανεπάρκεια σε πρωτεΐνη C. Όμως, αρκετές μικρές αναδρομικές και προοπτικές μελέτες οι οποίες ερευνούσαν άλλους τομείς κλινικής εφαρμογής, έχουν δημοσιευθεί σ' αυτόν τον πληθυσμό. Η ένδειξη ήταν η πρόληψη και θεραπεία της κεραινοβόλου πορφύρας και της θρομβωτικής νόσου, με τη συμμετοχή συνολικά 14 υποκειμένων ηλικίας 2 ημερών έως και την εφηβεία.

Άλλη εμπειρία με CEPROTIN καλύπτει αναφορές περιστατικών και μία κλινική μελέτη σε συνολικά 69 παιδιατρικούς ασθενείς με επίκτητη ανεπάρκεια σε πρωτεΐνη C. Η μελέτη είναι μία τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, δοσολογική διερευνητική μελέτη με ελεγχόμενο εικονικό φάρμακο, στην ένδειξη της επίκτητης ανεπάρκειας σε πρωτεΐνη C λόγω σηψαιμίας από μηνιγγιτιδόκοκκο (IMAG 112). Οι αναφορές υποδηλώνουν ότι το CEPROTIN είναι καλά ανεκτό σε παιδιά και μικρά νήπια.

Οι δοσολογίες των παραπάνω μελετών, οι οποίες καλύπτουν 83 ασθενείς, δείχνουν ότι οι δοσολογικές οδηγίες για ενήλικα άτομα θεωρούνται επίσης έγκυρες για τον πληθυσμό των νεογνών και των παιδιατρικών ασθενών.

Σε σπάνιες και εξαιρετικές περιπτώσεις, η υποδόρια έγχυση 250-350 IU/kg ήταν ικανή να επιφέρει θεραπευτικά επίπεδα πλάσματος πρωτεΐνης C σε ασθενείς χωρίς ενδοφλέβια προσπέλαση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

21 ασυμπτωματικά άτομα με ομοζυγωτική ή διπλή ετεροζυγωτική ανεπάρκεια σε πρωτεΐνη C αξιολογήθηκαν ως προς τα φαρμακοκινητικά δεδομένα. Η δραστηριότητα της πρωτεΐνης C στο πλάσμα μετρήθηκε με χρωμογόνο τη μέθοδο προσδιορισμού. Οι εξατομικευμένοι χρόνοι ημιζωής κυμαίνονταν από 4,4 έως 15,8 ώρες χρησιμοποιώντας ένα διαμερισματικό μοντέλο και από 4,9 έως

14,7 χρησιμοποιώντας το μη διαμερισματικό μοντέλο. Η εξατομικευμένη αυξητική ανάκτηση κυμαινόταν από 0,50 έως 1,76 [(IU/dL)/(IU/kg)]. Οι ασθενείς διέφεραν σημαντικά στην ηλικία, το βάρος σώματος και τον όγκο του πλάσματος.

Σε ασθενείς με οξεία θρομβωτική νόσο, η αυξητική αύξηση των επιπέδων πρωτεΐνης C στο πλάσμα καθώς και ο χρόνος ημιζωής μπορεί να είναι σημαντικά μειωμένοι.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η πρωτεΐνη C που περιέχεται στο CEPROTIN είναι ένα φυσιολογικό συστατικό του ανθρώπινου πλάσματος και δρα όπως η ενδογενής πρωτεΐνη C. Επομένως, πειραματικές μελέτες πάνω στις ογκογεννητικές και μεταλλαξιόγones επιδράσεις της - ειδικά σε ετερόλογα είδη - δεν θεωρούνται απαραίτητες.

Δοκιμασίες τοξικότητας μίας δόσης έδειξαν ότι ακόμα και δόσεις αρκετές φορές μεγαλύτερες από τη συνιστώμενη δοσολογία στον άνθρωπο ανά kg σωματικού βάρους (10πλάσιες) δεν προκάλεσαν τοξικές επιδράσεις σε τρωκτικά.

Το CEPROTIN αποδείχθηκε ότι δεν έχει μεταλλαξιόγono επίδραση κατά την δοκιμασία Ames που πραγματοποιήθηκε.

Μελέτες τοξικότητας μετά από επανειλημμένη χορήγηση δεν έλαβαν χώρα επειδή, προηγούμενη εμπειρία με παρασκευάσματα πήξης είχε δείξει ότι τέτοιες μελέτες έχουν περιορισμένη αξία. Η διαφορά ανάμεσα στα είδη αποδέκτες και στην ανθρώπινη πρωτεΐνη C θα έχει ως σίγουρο αποτέλεσμα την ανοσολογική απόκριση με σχηματισμό αντισωμάτων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κόνις

Ανθρώπινη λευκωματίνη

Χλωριούχο νάτριο

Κιτρικό νάτριο · 2H₂O

Διαλύτης

Στείρο Ύδωρ για Ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Το ανασυσταμένο διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

500 IU και 1000 IU: Η κόνις CEPROTIN διατίθεται σε φιαλίδια από ουδέτερο γυαλί είτε υδρολυτικού τύπου I (500 IU) ή υδρολυτικού τύπου II (1000 IU). Ο διαλύτης διατίθεται σε φιαλίδια από ουδέτερο

γυαλί υδρολυτικού τύπου I. Τα φιαλίδια του προϊόντος και του διαλύτη διαθέτουν πώμα από ελαστικό βουτυλίου.

Κάθε συσκευασία περιέχει επίσης:

- μία βελόνα μεταφοράς
- μία βελόνα με φίλτρο

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλοι χειρισμοί

Η λυοφιλοποιημένη κόνις για ενέσιμο διάλυμα του CEPROTIN ανασυστάται, με τον παρεχόμενο διαλύτη (Στείρο Ύδωρ για Ενέσιμα) χρησιμοποιώντας τη στείρα βελόνα μεταφοράς. Το φιαλίδιο περιστρέφεται ήπια μέχρι να διαλυθεί όλη η κόνις. Μετά την ανασύσταση το διάλυμα είναι άχρωμο έως ελαφρώς υποκίτρινο και διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον και ουσιαστικά, ελεύθερο από ορατά σωματίδια.

Το διάλυμα, μέσω της στείρας βελόνας με φίλτρο, θα τραβηχθεί μέσα στη στείρα σύριγγα μιας χρήσης. Μία ξεχωριστή μη χρησιμοποιημένη βελόνα με φίλτρο πρέπει να χρησιμοποιείται για να τραβηχθεί κάθε φιαλίδιο ανασυσταμένου CEPROTIN. Το διάλυμα θα πρέπει να απορρίπτεται εάν παρατηρηθούν ορατά σωματίδια.

Το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να χορηγείται αμέσως με ενδοφλέβια ένεση.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BAXTER AG
Industriestrasse 67
A-1220 Βιέννη Αυστρία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/01/190/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Ιουλίου 2001
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Ιουλίου 2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ