

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CEPROTIN 500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Πρωτεΐνη C από ανθρώπινο πλάσμα κεκαθαυμένη 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 δραστικότητα (IU) προσδιορίζεται με τη χρήση μίας μεθόδου χρωμογόνου υποστρώματος έναντι του Διεθνούς Προτύπου του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO).

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Χλωριούχο νάτριο  
Κιτρικό νάτριο 2H<sub>2</sub>O

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

\* 1 Διεθνής Μονάδα (IU) πρωτεΐνης C αντιστοιχεί στην δραστικότητα 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 δραστικότητας 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 δραστικότητας 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. παράγραφο 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** ανοχή 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.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1, 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.

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

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. παράγραφο 4.2).

#### **4.6 Γονιμότητα, 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.

Βλέπε παράγραφο 4.4 για πληροφορίες σχετικά με τη λοίμωξη του παρβοϊού B19.

#### **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, κνησμό, 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 3 μη σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε 1 από 67 ασθενείς που έλαβαν μέρος (εξάνθημα και κνησμό (ομαδοποιημένα ως υπερευαισθησία), και ζάλη). Συνολικά, έχουν δοθεί 6375 χορηγήσεις CEPROTIN. Η κατανομή των σχετικών ανεπιθύμητων ενεργειών είναι ως ακολούθως:

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Προτιμώμενος όρος	Κατηγορία συχνότητας για τις εγχύσεις <sup>a</sup>
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία	Εξάνθημα	Σπάνιες
		Κνησμός	Σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη	Ζάλη	Σπάνιες

<sup>a</sup> Κατηγορίες συχνότητας CIOMS: Πολύ συχνές ( $\geq 10\%$ ), Συχνές ( $\geq 1\% - <10\%$ ), Όχι συχνές ( $\geq 0,1\% - <1\%$ ), Σπάνιες ( $\geq 0,01\% - <0,1\%$ ), Πολύ σπάνιες ( $<0,01\%$ ).

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά.

Ψυχιατρικές διαταραχές  
ανησυχία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού  
υπερεφίδρωση

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης  
αντίδραση της θέσης ένεσης

Η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν είναι γνωστή.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

## 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 ανθρώπινου πλάσματος και δρα όπως η ενδογενής πρωτεΐνη C. Επομένως, πειραματικές μελέτες πάνω στις ογκογεννητικές και μεταλλαξιογόνες 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 μεταλλαξιογόνο 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 λευκοματίνη  
Χλωριούχο νάτριο  
Κιτρικό νάτριο 2H<sub>2</sub>O

#### 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.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

### **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 μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Η λυοφιλοποιημένη κόνις για ενέσιμο διάλυμα του CEPROTIN ανασυνιστάται 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 αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BAXTER AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Vienna 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**

<{HH μήνας EEEE}>

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## 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 με γνωστές δράσεις:

Χλωριούχο νάτριο  
Κιτρικό νάτριο 2H<sub>2</sub>O

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. παράγραφο 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** ανοχή 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.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1, 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.

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

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, 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. παράγραφο 4.2).

#### **4.6 Γονιμότητα, 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.

Βλέπε παράγραφο 4.4 για πληροφορίες σχετικά με τη λοίμωξη του παρβοϊού B19.

#### **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 δήγματος στο σημείο της ένεσης, ρίγη, ερυθρότητα, εξάνθημα, κνησμός, 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 3 μη σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε 1 από 67 ασθενείς που έλαβαν μέρος (εξάνθημα και κνησμός (ομαδοποιημένα ως υπερευαισθησία), και ζάλη). Συνολικά, έχουν δοθεί 6375 χορηγήσεις CEPROTIN. Η κατανομή των σχετικών ανεπιθύμητων ενεργειών είναι ως ακολούθως:

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Προτιμώμενος όρος	Κατηγορία συχνότητας για τις εγχύσεις <sup>a</sup>
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία	Εξάνθημα	Σπάνιες
		Κνησμός	Σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη	Ζάλη	Σπάνιες

<sup>a</sup> Κατηγορίες συχνότητας CIOMS: Πολύ συχνές ( $\geq 10\%$ ), Συχνές ( $\geq 1\%$  -  $< 10\%$ ), Όχι συχνές ( $\geq 0,1\%$  -  $< 1\%$ ), Σπάνιες ( $\geq 0,01\%$  -  $< 0,1\%$ ), Πολύ σπάνιες ( $< 0,01\%$ ).

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά.

Ψυχιατρικές διαταραχές  
ανησυχία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού  
υπερεφίδρωση

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης  
αντίδραση της θέσης ένεσης

Η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν είναι γνωστή.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

## 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 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 μεταλλαξιογόνες 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 μεταλλαξιογόνο 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 2H<sub>2</sub>O

#### 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.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

### **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 μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Η λυοφιλοποιημένη κόνις για ενέσιμο διάλυμα του CEPROTIN ανασυνιστάται, 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 αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BAXTER AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Vienna 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**

<{HH μήνας EEEE}>

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του (των) παραγωγού(ών) της (των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

Baxter AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Vienna  
Αυστρία

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Baxter AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Vienna  
Αυστρία

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

- **Επίσημη αποδέσμευση παρτίδων**

Σύμφωνα με το άρθρο 114 της οδηγίας 2001/83/EK όπως τροποποιήθηκε, η επίσημη αποδέσμευση των παρτίδων πραγματοποιείται από κρατικό εργαστήριο ή από εργαστήριο που έχει οριστεί για τον σκοπό αυτό.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

CEPROTIN 500 IU  
Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
Ανθρώπινη πρωτεΐνη C

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Ένα φιαλίδιο παρέχει 100 IU ανθρώπινης πρωτεΐνης C ανά ml όταν η ανασύσταση γίνεται σύμφωνα με τις παρεχόμενες οδηγίες.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Ανθρώπινη λευκοματίνη, χλωριούχο νάτριο, κιτρικό νάτριο· 2H<sub>2</sub>O

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Περιεχόμενα:  
Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
Μία βελόνα μεταφοράς και μία βελόνα με φίλτρο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Ενδοφλέβια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

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

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Baxter AG  
A-1221 Βιέννη Αυστρία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/01/190/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Ceprothin 500

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

CEPROTIN 500 IU  
Κόνις για ενέσιμο διάλυμα  
Ανθρώπινη πρωτεΐνη C  
Ενδοφλέβιο

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

Ένα φιαλίδιο παρέχει 100 IU ανθρώπινης πρωτεΐνης C ανά ml όταν η ανασύσταση γίνεται σύμφωνα με τις παρεχόμενες οδηγίες.

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΥΔΩΡ ΓΙΑ ΕΝΕΣΙΜΑ**

5 ml στείρο ύδωρ για ενέσιμα

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

CEPROTIN 1000 IU  
Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
Ανθρώπινη πρωτεΐνη C

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Ένα φιαλίδιο παρέχει 100 IU ανθρώπινης πρωτεΐνης C ανά ml όταν η ανασύσταση γίνεται σύμφωνα με τις παρεχόμενες οδηγίες.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Ανθρώπινη λευκοματίνη, χλωριούχο νάτριο, κιτρικό νάτριο· 2H<sub>2</sub>O

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Περιεχόμενα:  
Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
Μία βελόνα μεταφοράς και μία βελόνα με φίλτρο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση  
Ενδοφλέβια χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

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

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Baxter AG  
A-1221 Βιέννη Αυστρία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/01/190/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Ceprotin 1000

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

CEPROTIN 1000 IU  
Κόνις για ενέσιμο διάλυμα  
Ανθρώπινη πρωτεΐνη C  
Ενδοφλέβιο

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

Ένα φιαλίδιο παρέχει 100 IU ανθρώπινης πρωτεΐνης C ανά ml όταν η ανασύσταση γίνεται σύμφωνα με τις παρεχόμενες οδηγίες.

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΥΔΩΡ ΓΙΑ ΕΝΕΣΙΜΑ**

10 ml στείρο ύδωρ για ενέσιμα

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### CEPROTIN 500 IU σκόνη και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα Ανθρώπινη πρωτεΐνη C

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το CEPROTIN και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το CEPROTIN
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το CEPROTIN
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το CEPROTIN
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το CEPROTIN και ποια είναι η χρήση του

Το CEPROTIN ανήκει σε μία κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αντιθρομβωτικά. Το φάρμακο αυτό περιέχει πρωτεΐνη C, μια φυσιολογική πρωτεΐνη η οποία φτιάχνεται στο συκώτι και βρίσκεται στο αίμα σας. Η πρωτεΐνη C παίζει σημαντικό ρόλο στην εμπόδιση σχηματισμού υπερβολικού αριθμού θρόμβων επομένως, εμποδίζει και/ή θεραπεύει την ενδαγγειακή θρόμβωση.

Το CEPROTIN χρησιμοποιείται στη θεραπεία και πρόληψη θρομβωτικών και αιμορραγικών δερματικών αλλοιώσεων (ονομαζόμενες κερανοβόλος πορφύρα) σε ασθενείς με σοβαρή συγγενή ανεπάρκεια σε πρωτεΐνη C. Επιπλέον, το CEPROTIN μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία μιας σπάνιας επιπλοκής ενός φαρμάκου που αραιώνει το αίμα (αντιπηκτικό φάρμακο που ονομάζεται κουμαρίνη) η οποία μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή βλάβη του δέρματος (νέκρωση).

Επίσης, το CEPROTIN χρησιμοποιείται για την πρόληψη της θρόμβωσης 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 (αντιπηκτικό φάρμακο, αραιώνει το αίμα)
- όταν η θεραπεία μόνο με κουμαρίνη δεν είναι επαρκής
- όταν η θεραπεία με κουμαρίνη δεν είναι εφικτή.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το CEPROTIN

##### Μην χρησιμοποιήσετε το CEPROTIN,

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ανθρώπινη πρωτεΐνη C ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6) συμπεριλαμβανομένης της πρωτεΐνης ποντικών ή ηπαρίνης.



Ωστόσο, σε περίπτωση απειλητικών για τη ζωή θρομβωτικών επιπλοκών ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι πρέπει να συνεχίσετε τη θεραπεία με το CEPROTIN.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού χρησιμοποιήσετε το CEPROTIN. Προσέξτε ιδιαίτερα με το CEPROTIN αν εμφανιστούν συμπτώματα αλλεργίας. Τα συμπτώματα αλλεργίας περιλαμβάνουν εξάνθημα, κνίδωση, δυσκολία στην αναπνοή, χαμηλή πίεση του αίματος, σφίξιμο στο στήθος και καταπληξία. Αν εκδηλωθούν τέτοια συμπτώματα κατά τη χορήγηση του CEPROTIN, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται. Αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να είναι ενδεικτικές μίας αλλεργικής αντίδρασης σε κάποιο συστατικό του προϊόντος, σε πρωτεΐνη ποντικών ή ηπαρίνη. Το προϊόν μπορεί να περιέχει ιχνοποσότητες ηπαρίνης και/ή πρωτεΐνης ποντικών λόγω της μεθόδου παραγωγής του. Αν παρουσιαστεί κάποια τέτοια αντίδραση, ο γιατρός σας θα αποφασίσει για την κατάλληλη αντιμετώπιση.

Αν το ιδιοσκεύασμα χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με σοβαρή συγγενή ανεπάρκεια σε πρωτεΐνη C, μπορεί να αναπτυχθούν αντισώματα που αναστέλλουν την πρωτεΐνη C και κατά συνέπεια, ελαττώνουν τη δράση του προϊόντος. Ωστόσο, αυτό δεν έχει παρατηρηθεί μέχρι στιγμής στις κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν.

Όταν τα φαρμακευτικά προϊόντα παρασκευάζονται με βάση το ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, εφαρμόζονται ορισμένα μέτρα για την πρόληψη μετάδοσης λοιμώξεων στους ασθενείς. Αυτά τα μέτρα περιλαμβάνουν προσεκτική επιλογή των δοτών αίματος και πλάσματος ώστε, να εξασφαλιστεί ο αποκλεισμός όσων είναι σε κίνδυνο να είναι φορείς λοιμώξεων και ο έλεγχος κάθε προσφερόμενης μονάδας αίματος και των δεξαμενών πλάσματος για σημάδια παρουσίας ιών/λοιμώξεων. Οι παραγωγοί τέτοιων προϊόντων περιλαμβάνουν επίσης στάδια στην επεξεργασία του αίματος ή πλάσματος που μπορούν να αδρανοποιούν ή να απομακρύνουν ιούς. Παρ' όλα αυτά τα μέτρα, όταν χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που παρασκευάζονται με βάση το ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, δεν είναι δυνατόν να αποκλειστεί εντελώς η πιθανότητα μετάδοσης λοίμωξης. Το ίδιο επίσης ισχύει και για οποιουσδήποτε άγνωστους ή νεοεμφανιζόμενους ιούς ή άλλους τύπους λοιμώξεων.

Τα μέτρα που λαμβάνονται θεωρούνται αποτελεσματικά για ελυτροφόρους ιούς, όπως ο ιός ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (HIV), ο ιός της ηπατίτιδας B και ο ιός της ηπατίτιδας C και για τον μη ελυτροφόρο ιό της ηπατίτιδας A. 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 των οποίων το ανοσοποιητικό τους σύστημα είναι καταβεβλημένο ή έχουν κάποιους τύπους αναιμίας (π.χ. δρεπανοκυτταρική ή αιμολυτική αναιμία).

Ο γιατρός σας μπορεί να σας προτείνει να σκεφτείτε το ενδεχόμενο εμβολιασμού κατά της ηπατίτιδας A και B, εάν λαμβάνετε, τακτικά ή επανειλημμένα, προϊόντα πρωτεΐνης C που προέρχονται από ανθρώπινο πλάσμα.

### **Άλλα φάρμακα και CEPROTIN**

Δεν είναι γνωστές επί του παρόντος αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Ωστόσο, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Εάν αντικαταστήσετε τη θεραπεία με από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά, η χορήγηση του CEPROTIN πρέπει να συνεχιστεί μέχρι να επιτευχθεί ένα σταθερό αντιπηκτικό αποτέλεσμα με την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή.

### **Το CEPROTIN με τροφές και ποτά**

Δεν εφαρμόζεται.

## **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει αν το CEPROTIN μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας.

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Το CEPROTIN δεν έχει επίδραση στην ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χρησιμοποιείτε μηχανές.

## **Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του CEPROTIN**

Καθώς 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.

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το CEPROTIN**

Το CEPROTIN προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση (έγχυση μέσα σε φλέβα). Σας χορηγείται υπό τη στενή παρακολούθηση του γιατρού σας που έχει εμπειρία σε θεραπεία υποκατάστασης με παράγοντες πήξης/ανασταλτές, όπου η παρακολούθηση της δραστηριότητας της πρωτεΐνης C είναι επιβεβλημένη. Η δοσολογία ποικίλλει ανάλογα με την κατάστασή σας και το σωματικό σας βάρος.

### **Δοσολογία**

Η δόση, η συχνότητα χορήγησης και η διάρκεια της θεραπείας εξαρτώνται από την σοβαρότητα της ανεπάρκειας σε πρωτεΐνη C καθώς και από την κλινική σας κατάσταση και το επίπεδο της πρωτεΐνης C στο πλάσμα σας. Θα πρέπει να ρυθμίζονται αντίστοιχα με βάση την κλινική αποτελεσματικότητα και την εργαστηριακή εκτίμηση.

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 η χορήγηση μιας αρχικής δόσης των 60 έως 80 IU/kg. Υπό την επίβλεψη του γιατρού σας θα υποβληθείτε σε αρκετές εξετάσεις αίματος ώστε να προσδιοριστεί ο χρόνος παραμονής της πρωτεΐνης C στο σώμα σας.

Συνιστάται η μέτρηση της δραστηριότητας της πρωτεΐνης C με τη χρήση χρωμογόνων υποστρωμάτων για τον προσδιορισμό του επιπέδου της πρωτεΐνης C στο πλάσμα σας πριν και κατά τη 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 της κατάστασής σας και στη συνέχεια, δύο 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.

Εάν πάσχετε από κάποια νόσο των νεφρών ή του ήπατος, ενημερώστε τον γιατρό σας διότι μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστεί καταλλήλως η αγωγή σας.

Εάν μεταβείτε 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. “Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του CEPROTIN”).

Εάν λαμβάνετε προφυλακτικά πρωτεΐνη C, δικαιολογούνται υψηλότερες τιμές της ελάχιστης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα σε περιπτώσεις όπου υπάρχει αυξημένος κίνδυνος θρόμβωσης (όπως λοίμωξη, τραύμα, ή χειρουργική επέμβαση).

Αν έχετε ανοχή στην APC, η οποία αποτελεί θρομβοεμβολικό παράγοντα κινδύνου και παρουσιάζεται σε ποσοστό έως και 5% του πληθυσμού της Ευρώπης, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να ρυθμίσει τη θεραπεία σας, ανάλογα.

## **Χορήγηση**

Το CEPROTIN θα σας χορηγείται με ενδοφλέβια ένεση μετά την ανασύσταση της σκόνης για ενέσιμο διάλυμα με στείρο ύδωρ για ενέσιμα. Συνιστάται αυστηρά, κάθε φορά που λαμβάνετε μια δόση CEPROTIN, να καταγράφεται η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος, ώστε να διατηρείται ένα ιστορικό των παρτίδων που έχουν χρησιμοποιηθεί.

Η λυοφιλοποιημένη σκόνη για ενέσιμο διάλυμα του CEPROTIN ανασυνιστάται με τον παρεχόμενο διαλύτη (στείρο ύδωρ για ενέσιμα) χρησιμοποιώντας τη στείρα βελόνα μεταφοράς. Το φιαλίδιο περιστρέφεται ήπια μέχρι να διαλυθεί όλη η σκόνη.

Μετά την ανασύσταση, 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 χρησιμοποιείται αμέσως με ενδοφλέβια ένεση.

Το CEPROTIN πρέπει να χορηγείται με μέγιστο ρυθμό ένεσης μέχρι 2 ml ανά λεπτό. Σε παιδιά με σωματικό βάρος κάτω από 10 kg, ο ρυθμός ένεσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 0,2 ml/kg/λεπτό.

Το μη χρησιμοποιηθέν διάλυμα, τα άδεια φιαλίδια, οι χρησιμοποιημένες βελόνες και σύριγγες θα πρέπει να απορρίπτονται κατάλληλα.

Η συχνότητα και η διάρκεια της θεραπείας εξαρτώνται από την σοβαρότητα της ανεπάρκειάς σας σε πρωτεΐνη C, από τα αποτελέσματα προσδιορισμών των επιπέδων πρωτεΐνης C στο πλάσμα σας καθώς επίσης, από το σημείο και την έκταση της θρόμβωσης.

Σε περίπτωση οξείας θρόμβωσης το CEPROTIN μπορεί να σας χορηγηθεί κάθε 6 ώρες. Καθώς θα μειώνεται η τάση σχηματισμού θρόμβου, η συχνότητα χορήγησης μπορεί να μειωθεί.

## **Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση CEPROTIN από την κανονική**

Συνιστάται να ακολουθείτε αυστηρά τις οδηγίες που σας έχουν δοθεί από το γιατρό σας σχετικά με το ύψος της δόσης και τη συχνότητα της χορήγησης. Στην περίπτωση που χορηγήσατε μεγαλύτερη δόση CEPROTIN από τη συνιστώμενη, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας, το συντομότερο δυνατόν.

## **Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το CEPROTIN**

Δεν εφαρμόζεται.

## **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το CEPROTIN**

Μην σταματήσετε να παίρνετε το CEPROTIN χωρίς να συμβουλευτείτε το γιατρό σας. Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Υπάρχει πιθανότητα να παρατηρήσετε κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη χορήγηση του CEPROTIN:

- Όπως συμβαίνει με οποιοδήποτε προϊόν χορηγηθεί με έγχυση μέσα σε μία φλέβα, αλλεργικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών και δυνητικώς απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων (αναφυλαξία) είναι πιθανές. Θα πρέπει να προσέχετε για την εμφάνιση των πρώιμων συμπτωμάτων αλλεργικών αντιδράσεων όπως αίσθημα καύσου ή δήγματος στο σημείο της ένεσης, ρίγη, ερυθρότητα, εξάνθημα, κνίδωση, δυσκολία στην αναπνοή, ναυτία, πονοκέφαλος, λήθαργος, χαμηλή πίεση του αίματος και σφίξιμο στο στήθος.
- Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σπάνια κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών (λιγότερο από 1 περίπτωση σε 1000 χορηγήσεις οι οποίες δόθηκαν στους ασθενείς): φαγούρα (κνησμός), εξάνθημα και ζάλη.
- Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, έχουν υπάρξει αναφορές για ανησυχία, υπερβολική εφίδρωση, και άλγος και ερυθρότητα της θέσης ένεσης.

#### Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### 5. Πώς να φυλάσσεται το CEPROTIN

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

#### 6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

##### Τι περιέχει το CEPROTIN

Σκόνη:

- Η δραστική ουσία είναι ανθρώπινη πρωτεΐνη C
- Τα άλλα συστατικά είναι ανθρώπινη λευκωματίνη, χλωριούχο νάτριο και κιτρικό νάτριο·2H<sub>2</sub>O. Ως διαλύτης χρησιμοποιείται στείρο ύδωρ για ενέσιμα.

## Εμφάνιση του CEPROTIN και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το CEPROTIN διατίθεται ως σκόνη και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα και είναι μια λευκού ή κρεμώδους χρώματος σκόνη ή εύθρυπτη στερεά μορφή. Μετά την ανασύσταση το διάλυμα είναι άχρωμο έως ελαφρώς υποκίτρινο και διαυγές έως ελαφρώς οπαλίζον και ουσιαστικά, ελεύθερο από ορατά σωματίδια.

Κάθε συσκευασία περιέχει επίσης μία βελόνα μεταφοράς και μία βελόνα με φίλτρο.

### Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός

**BAXTER AG**  
Industriestrasse 67  
A-1221 Βιέννη Αυστρία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

**België/Belgique/Belgien**  
Shire SPRL  
Tél/Tel: +322 711 02 30

**Lietuva**  
UAB Baxalta Lithuania  
Tel.: +370 694 14226

**БЪЛГАРИЯ**  
Баксалта България ЕООД  
тел.: + 359 2 926 4348

**Luxembourg/Luxemburg**  
Shire Belgium SPRL  
Tél/Tel: +32 2 711 02 30

**Česká republika**  
SHIRE CZECH sr.o.  
Tel.: +420 225 379 700

**Magyarország**  
Baxalta Hungary Kft  
Tel.: +36 1 202 1981

**Danmark**  
Shire Denmark A/S  
Tlf: +45 32 70 12 00

**Malta**  
Baxalta UK Limited  
Tel.: +44 1635 798 777

**Deutschland**  
Shire Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0) 30 206 5820

**Nederland**  
Shire Netherlands B.V.  
Tel: +31203 485 200

**Eesti**  
Baxalta Estonia OÜ  
Tel.: +370 694 41226

**Norge**  
Shire Norway AS  
Tlf: +47-22 585 000

**Ελλάδα**  
Baxalta Ελλάς Μ. ΕΠΕ  
Τηλ.: +30210-27 80 000

**Österreich**  
Shire Austria GmbH  
Tel.: +43 (0)1 20 100-0

**España**  
Shie Pharmaceuticals Ibérica Spain S.L.  
Tel: +34915 500 691

**Polska**  
Shire Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 223 03 00

**France**  
Shire France  
Tél: +33-1 40 67 33 00

**Portugal**  
Shire Pharmaceuticals Portugal, Lda.  
Tel: +351 213 500 220

**Hrvatska**

Baxalta d.o.o.  
Tel.: +386 1 420 16 91

**Ireland**

Baxalta UK Limited  
Tel: +44 1 635 798 777

**Ísland**

Shire Sweden AB  
Sími: +46 8 544 964 00

**Italia**

Shire Italia S.p.A.  
Tel: +39 0265 535 096

**Κύπρος**

Proton Medical (Cyprus) Ltd  
Τηλ.: +357 22 20 4600 +30-210-28 80 000

**Latvija**

UAB Baxalta Lithuania  
Tel.: +370 694 14226

**România**

Baxalta S.R.L.  
Tel.: +4031 860 6200

**Slovenija**

Baxalta d.o.o.  
Tel.: +386 1 420 1691

**Slovenská republika**

Baxalta Slovakia, s.r.o.  
Tel: +421 2 2039 9300

**Suomi/Finland**

Shire Finland Oy  
Puh/Tel: +358201 478 200

**Sverige**

Shire Sweden AB  
Tel: +46-8544 964 00

**United Kingdom**

Baxalta UK Limited  
Tel: +44 1 635 798 777

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### CEPROTIN 1000 IU σκόνη και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα Ανθρώπινη πρωτεΐνη C

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το CEPROTIN και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το CEPROTIN
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το CEPROTIN
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το CEPROTIN
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το CEPROTIN και ποια είναι η χρήση του**

Το CEPROTIN ανήκει σε μία κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αντιθρομβωτικά. Το φάρμακο αυτό περιέχει πρωτεΐνη C, μια φυσιολογική πρωτεΐνη η οποία φτιάχνεται στο συκώτι και βρίσκεται στο αίμα σας. Η πρωτεΐνη C παίζει σημαντικό ρόλο στην εμπόδιση σχηματισμού υπερβολικού αριθμού θρόμβων επομένως, εμποδίζει και/ή θεραπεύει την ενδαγγειακή θρόμβωση.

Το CEPROTIN χρησιμοποιείται στη θεραπεία και πρόληψη θρομβωτικών και αιμορραγικών δερματικών αλλοιώσεων (ονομαζόμενες κερανοβόλος πορφύρα) σε ασθενείς με σοβαρή συγγενή ανεπάρκεια σε πρωτεΐνη C. Επιπλέον, το CEPROTIN μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία μιας σπάνιας επιπλοκής ενός φαρμάκου που αραιώνει το αίμα (αντιπηκτικό φάρμακο που ονομάζεται κουμαρίνη) η οποία μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή βλάβη του δέρματος (νέκρωση).

Επίσης, το CEPROTIN χρησιμοποιείται για την πρόληψη της θρόμβωσης 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 (αντιπηκτικό φάρμακο, αραιώνει το αίμα)
- όταν η θεραπεία μόνο με κουμαρίνη δεν είναι επαρκής
- όταν η θεραπεία με κουμαρίνη δεν είναι εφικτή.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το CEPROTIN**

##### **Μην χρησιμοποιήσετε το CEPROTIN,**

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ανθρώπινη πρωτεΐνη C ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6) συμπεριλαμβανομένης της πρωτεΐνης ποντικών ή ηπαρίνης.

Ωστόσο, σε περίπτωση απειλητικών για τη ζωή θρομβωτικών επιπλοκών ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι πρέπει να συνεχίσετε τη θεραπεία με το CEPROTIN.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού χρησιμοποιήσετε το CEPROTIN. Προσέξτε ιδιαίτερα με το CEPROTIN αν εμφανιστούν συμπτώματα αλλεργίας. Τα συμπτώματα αλλεργίας περιλαμβάνουν εξάνθημα, κνίδωση, δυσκολία στην αναπνοή, χαμηλή πίεση του αίματος, σφίξιμο στο στήθος και καταπληξία. Αν εκδηλωθούν τέτοια συμπτώματα κατά τη χορήγηση του CEPROTIN, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται. Αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να είναι ενδεικτικές μίας αλλεργικής αντίδρασης σε κάποιο συστατικό του προϊόντος, σε πρωτεΐνη ποντικών ή ηπαρίνη. Το προϊόν μπορεί να περιέχει ιχνοποσότητες ηπαρίνης και/ή πρωτεΐνης ποντικών λόγω της μεθόδου παραγωγής του. Αν παρουσιαστεί κάποια τέτοια αντίδραση, ο γιατρός σας θα αποφασίσει για την κατάλληλη αντιμετώπιση.

Αν το ιδιοσκεύασμα χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με σοβαρή συγγενή ανεπάρκεια σε πρωτεΐνη C, μπορεί να αναπτυχθούν αντισώματα που αναστέλλουν την πρωτεΐνη C και κατά συνέπεια, ελαττώνουν τη δράση του προϊόντος. Ωστόσο, αυτό δεν έχει παρατηρηθεί μέχρι στιγμής στις κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν.

Όταν τα φαρμακευτικά προϊόντα παρασκευάζονται με βάση το ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, εφαρμόζονται ορισμένα μέτρα για την πρόληψη μετάδοσης λοιμώξεων στους ασθενείς. Αυτά τα μέτρα περιλαμβάνουν προσεκτική επιλογή των δοτών αίματος και πλάσματος ώστε, να εξασφαλιστεί ο αποκλεισμός όσων είναι σε κίνδυνο να είναι φορείς λοιμώξεων και ο έλεγχος κάθε προσφερόμενης μονάδας αίματος και των δεξαμενών πλάσματος για σημάδια παρουσίας ιών/λοιμώξεων. Οι παραγωγοί τέτοιων προϊόντων περιλαμβάνουν επίσης στάδια στην επεξεργασία του αίματος ή πλάσματος που μπορούν να αδρανοποιούν ή να απομακρύνουν ιούς. Παρ' όλα αυτά τα μέτρα, όταν χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που παρασκευάζονται με βάση το ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, δεν είναι δυνατόν να αποκλειστεί εντελώς η πιθανότητα μετάδοσης λοίμωξης. Το ίδιο επίσης ισχύει και για οποιουσδήποτε άγνωστους ή νεοεμφανιζόμενους ιούς ή άλλους τύπους λοιμώξεων.

Τα μέτρα που λαμβάνονται θεωρούνται αποτελεσματικά για ελутροφόρους ιούς, όπως ο ιός ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (HIV), ο ιός της ηπατίτιδας B και ο ιός της ηπατίτιδας C και για τον μη ελутροφόρο ιό της ηπατίτιδας A. Τα μέτρα που λαμβάνονται μπορεί να έχουν περιορισμένη αξία έναντι των μη ελутροφόρων ιών όπως ο παρβοϊός B19. Η λοίμωξη του παρβοϊού B19 ενδέχεται να είναι σοβαρή για εγκύους (λοίμωξη του εμβρύου) και για άτομα των οποίων το ανοσοποιητικό τους σύστημα είναι καταβεβλημένο ή έχουν κάποιους τύπους αναιμίας (π.χ. δρεπανοκυτταρική ή αιμολυτική αναιμία).

Ο γιατρός σας μπορεί να σας προτείνει να σκεφτείτε το ενδεχόμενο εμβολιασμού κατά της ηπατίτιδας A και B, εάν λαμβάνετε, τακτικά ή επανειλημμένα, προϊόντα πρωτεΐνης C που προέρχονται από ανθρώπινο πλάσμα.

### **Άλλα φάρμακα και CEPROTIN**

Δεν είναι γνωστές επί του παρόντος αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Ωστόσο, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας, εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Εάν αντικαταστήσετε τη θεραπεία με από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά, η χορήγηση του CEPROTIN πρέπει να συνεχιστεί μέχρι να επιτευχθεί ένα σταθερό αντιπηκτικό αποτέλεσμα με την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή.

### **Το CEPROTIN με τροφές και ποτά**

Δεν εφαρμόζεται.



## **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει αν το CEPROTIN μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας.

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Το CEPROTIN δεν έχει επίδραση στην ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χρησιμοποιείτε μηχανές.

## **Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του CEPROTIN**

Καθώς 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.

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το CEPROTIN**

Το CEPROTIN προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση (έγχυση μέσα σε φλέβα). Σας χορηγείται υπό τη στενή παρακολούθηση του γιατρού σας που έχει εμπειρία σε θεραπεία υποκατάστασης με παράγοντες πήξης/ανασταλτές, όπου η παρακολούθηση της δραστηριότητας της πρωτεΐνης C είναι επιβεβλητή. Η δοσολογία ποικίλλει ανάλογα με την κατάστασή σας και το σωματικό σας βάρος.

### **Δοσολογία**

Η δόση, η συχνότητα χορήγησης και η διάρκεια της θεραπείας εξαρτώνται από την σοβαρότητα της ανεπάρκειας σε πρωτεΐνη C καθώς και από την κλινική σας κατάσταση και το επίπεδο της πρωτεΐνης C στο πλάσμα σας. Θα πρέπει να ρυθμίζονται αντίστοιχα με βάση την κλινική αποτελεσματικότητα και την εργαστηριακή εκτίμηση.

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 η χορήγηση μιας αρχικής δόσης των 60 έως 80 IU/kg. Υπό την επίβλεψη του γιατρού σας θα υποβληθείτε σε αρκετές εξετάσεις αίματος ώστε να προσδιοριστεί ο χρόνος παραμονής της πρωτεΐνης C στο σώμα σας.

Συνιστάται η μέτρηση της δραστηριότητας της πρωτεΐνης C με τη χρήση χρωμογόνων υποστρωμάτων για τον προσδιορισμό του επιπέδου της πρωτεΐνης C στο πλάσμα σας πριν και κατά τη 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 της κατάστασής σας και στη συνέχεια, δύο 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.

Εάν πάσχετε από κάποια νόσο των νεφρών ή του ήπατος, ενημερώστε τον γιατρό σας διότι, μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστεί καταλλήλως η αγωγή σας.

Εάν μεταβείτε 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. “Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του CEPROTIN”).

Εάν λαμβάνετε προφυλακτικά πρωτεΐνη C, δικαιολογούνται υψηλότερες τιμές της ελάχιστης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα σε περιπτώσεις όπου υπάρχει αυξημένος κίνδυνος θρόμβωσης (όπως λοίμωξη, τραύμα, ή χειρουργική επέμβαση).

Αν έχετε ανοχή στην APC, η οποία αποτελεί θρομβοεμβολικό παράγοντα κινδύνου και παρουσιάζεται σε ποσοστό έως και 5% του πληθυσμού της Ευρώπης, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να ρυθμίσει τη θεραπεία σας, ανάλογα.

## **Χορήγηση**

Το CEPROTIN θα σας χορηγείται με ενδοφλέβια ένεση μετά την ανασύσταση της σκόνης για ενέσιμο διάλυμα με στείρο ύδωρ για ενέσιμα. Συνιστάται αυστηρά, κάθε φορά που λαμβάνετε μια δόση CEPROTIN, να καταγράφεται η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος, ώστε να διατηρείται ένα ιστορικό των παρτίδων που έχουν χρησιμοποιηθεί.

Η λυοφιλοποιημένη σκόνη για ενέσιμο διάλυμα του CEPROTIN ανασυνιστάται με τον παρεχόμενο διαλύτη (στείρο ύδωρ για ενέσιμα) χρησιμοποιώντας τη στείρα βελόνα μεταφοράς. Το φιαλίδιο περιστρέφεται ήπια μέχρι να διαλυθεί όλη η σκόνη.

Μετά την ανασύσταση, 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 χρησιμοποιείται αμέσως με ενδοφλέβια ένεση.

Το CEPROTIN πρέπει να χορηγείται με μέγιστο ρυθμό ένεσης μέχρι 2 ml ανά λεπτό. Σε παιδιά με σωματικό βάρος κάτω από 10 kg, ο ρυθμός ένεσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 0,2 ml/kg/λεπτό.

Το μη χρησιμοποιηθέν διάλυμα, τα άδεια φιαλίδια, οι χρησιμοποιημένες βελόνες και σύριγγες θα πρέπει να απορρίπτονται κατάλληλα.

Η συχνότητα και η διάρκεια της θεραπείας εξαρτώνται από την σοβαρότητα της ανεπάρκειάς σας σε πρωτεΐνη C, από τα αποτελέσματα προσδιορισμών των επιπέδων πρωτεΐνης C στο πλάσμα σας καθώς επίσης, από το σημείο και την έκταση της θρόμβωσης.

Σε περίπτωση οξείας θρόμβωσης το CEPROTIN μπορεί να σας χορηγηθεί κάθε 6 ώρες. Καθώς θα μειώνεται η τάση σχηματισμού θρόμβου, η συχνότητα χορήγησης μπορεί να μειωθεί.

## **Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση CEPROTIN από την κανονική**

Συνιστάται να ακολουθείτε αυστηρά τις οδηγίες που σας έχουν δοθεί από το γιατρό σας σχετικά με το ύψος της δόσης και τη συχνότητα της χορήγησης. Στην περίπτωση που χορηγήσατε μεγαλύτερη δόση CEPROTIN από τη συνιστώμενη, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας, το συντομότερο δυνατόν.

## **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το CEPROTIN**

Δεν εφαρμόζεται.

## **Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιήσετε το CEPROTIN**

Μην σταματήσετε να παίρνετε το CEPROTIN χωρίς να συμβουλευτείτε το γιατρό σας. Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Υπάρχει πιθανότητα να παρατηρήσετε κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη χορήγηση του CEPROTIN:

- Όπως συμβαίνει με οποιοδήποτε προϊόν χορηγηθεί με έγχυση μέσα σε μία φλέβα, αλλεργικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών και δυνητικώς απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων (αναφυλαξία) είναι πιθανές. Θα πρέπει να προσέχετε για την εμφάνιση των πρώιμων συμπτωμάτων αλλεργικών αντιδράσεων όπως αίσθημα καύσου ή δήγματος στο σημείο της ένεσης, ρίγη, ερυθρότητα, εξάνθημα, κνίδωση, δυσκολία στην αναπνοή, ναυτία, πονοκέφαλος, λήθαργος, χαμηλή πίεση του αίματος και σφίξιμο στο στήθος.
- Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σπάνια κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών (λιγότερο από 1 περίπτωση σε 1000 χορηγήσεις οι οποίες δόθηκαν στους ασθενείς): φαγούρα (κνησμός), εξάνθημα και ζάλη.
- Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, έχουν υπάρξει αναφορές για ανησυχία, υπερβολική εφίδρωση, και άλγος και ερυθρότητα της θέσης ένεσης.

#### Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### 5. Πώς να φυλάσσεται το CEPROTIN

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

#### 6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

##### Τι περιέχει το CEPROTIN

Σκόνη:

- Η δραστική ουσία είναι ανθρώπινη πρωτεΐνη C
- Τα άλλα συστατικά είναι ανθρώπινη λευκωματίνη, χλωριούχο νάτριο και κιτρικό νάτριο·2H<sub>2</sub>O. Ως διαλύτης χρησιμοποιείται στείρο ύδωρ για ενέσιμα.

## Εμφάνιση του CEPROTIN και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το CEPROTIN διατίθεται ως σκόνη και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα και είναι μια λευκού ή κρεμώδους χρώματος σκόνη ή εύθρυπτη στερεά μορφή. Μετά την ανασύσταση το διάλυμα είναι άχρωμο έως ελαφρώς υποκίτρινο και διαυγές έως ελαφρώς οπαλίζον και ουσιαστικά, ελεύθερο από ορατά σωματίδια.

Κάθε συσκευασία περιέχει επίσης μία βελόνα μεταφοράς και μία βελόνα με φίλτρο.

## Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός

**BAXTER AG**  
Industriestrasse 67  
A-1221 Βιέννη Αυστρία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

**België/Belgique/Belgien**  
Shire Belgium SPRL  
Τέλ/Tel: +32 2 711 02 30

**Lietuva**  
UAB Baxalta Lithuania  
Tel.: +370 694 14226

**БЪЛГАРИЯ**  
Баксалта България ЕООД  
тел.: + 359 2 926 4348

**Luxembourg/Luxemburg**  
Shire Belgium SPRL  
Τέλ/Tel: +32 2 711 02 30

**Česká republika**  
SHIRE CZECH sr.o.  
Tel.: +420 225 379 700

**Magyarország**  
Baxalta Hungary Kft  
Tel.: +36 1 202 1981

**Danmark**  
Shire Denmark A/S  
Tlf: +45 32 70 12 00

**Malta**  
Baxalta UK Limited  
Tel.: +44 1635 798 777

**Deutschland**  
Shire Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0) 30 206 5820

**Nederland**  
Shire Netherlands B.V.  
Tel: +31 203485 200

**Eesti**  
Baxalta Estonia OÜ  
Tel.: +370 694 14226

**Norge**  
Shire Norway AS  
Tlf: +47-22 585 000

**Ελλάδα**  
Baxalta Ελλάς Μ. ΕΠΕ  
Τηλ.: +30210-27 80 000

**Österreich**  
Shire Austria GmbH  
Tel.: +43 (0)1 20 100-0

**España**  
Shie Pharmaceuticals Ibérica Spain S.L.  
Tel: +34915 500 691

**Polska**  
Shire Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 223 03 00

**France**  
Shire France  
Τέλ: +33-1 40 67 33 00

**Portugal**  
Shire Pharmaceuticals Portugal, Lda.  
Tel: +351 213 500 220

**Hrvatska**

Baxalta d.o.o.  
Tel.: +386 1 420 1691

**Ireland**

Baxalta UK Limited  
Tel: +44 1 635 798 777

**Ísland**

Shire Sweden AB  
Sími: +46 8 544 964 00

**Italia**

Shire Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 65 535 096

**Κύπρος**

Proton Medical (Cyprus) Ltd  
Τηλ.: +357 22 20 4600 +30-210-28 80 000

**Latvija**

UAB Baxalta Lithuania  
Tel.: +370 694 14226

**România**

Baxalta S.R.L.  
Tel.: +4031 860 6200

**Slovenija**

Baxalta d.o.o.  
Tel.: +386 1 420 1691

**Slovenská republika**

Baxalta Slovakia, s.r.o.  
Tel: +421 2 2039 9300

**Suomi/Finland**

Shire Finland Oy  
Puh/Tel: +358201 478 200

**Sverige**

Shire Sweden AB  
Tel: +46-8544 964 00

**United Kingdom**

Baxalta UK Limited  
Tel: +44 1 635 798 777

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.