

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CEPROTIN 500 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Proteina C ottenuta da plasma umano purificato per mezzo di anticorpi monoclonali murini. CEPROTIN 500 UI* viene preparato sotto forma di polvere liofilizzata contenente nominalmente 500 UI di proteina C umana in ciascun flacone. Dopo ricostituzione con 5 ml di acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili, il prodotto contiene circa 100 UI/ml di proteina C umana.

Il contenuto (UI) di proteina C del preparato viene determinato per mezzo di un metodo che utilizza un substrato cromogenico secondo lo Standard Internazionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

Eccipienti con effetti noti:

Cloruro di sodio: 44 mg/flacone

Citrato di sodio. 2H₂O: 22 mg/flacone

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

* 1 Unità Internazionale (UI) di proteina C corrisponde all'attività della proteina C in 1 ml di plasma normale misurata con metodo amidolitico.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere bianca o di colore crema o sostanza solida friabile. Dopo ricostituzione la soluzione mostra un pH compreso fra 6,7 e 7,3 ed una osmolalità non inferiore a 240 mosmol/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CEPROTIN è indicato nella porpora fulminante e nella necrosi cutanea indotta dalla cumarina in pazienti con grave deficit congenito di proteina C. Inoltre CEPROTIN è indicato per la profilassi a breve termine in pazienti con grave deficit congenito di proteina C, in presenza di una o più delle seguenti condizioni:

- imminenti interventi chirurgici o terapia invasiva
- all'inizio di terapia a base di cumarina
- nei casi in cui la terapia a base di cumarina da sola non sia sufficiente
- nei casi in cui la terapia a base di cumarina non sia possibile.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con CEPROTIN deve essere iniziato sotto il controllo di un medico esperto in terapia sostitutiva con fattori/inibitori della coagulazione nei casi in cui sia possibile eseguire il monitoraggio dell'attività della proteina C.

Il dosaggio deve essere determinato in base agli esami di laboratorio per ogni singolo caso.

Deve essere inizialmente raggiunta un'attività della proteina C del 100%, e tale attività deve essere mantenuta al di sopra del 25% per tutta la durata del trattamento.

Si raccomanda una dose iniziale di 60-80 UI/kg per la determinazione del recupero e dell'emivita. Si raccomanda la misurazione dell'attività di proteina C per mezzo di sostanze cromogeniche per la determinazione dei livelli plasmatici del paziente per la proteina C prima e durante il trattamento con CEPROTIN.

Il dosaggio deve essere determinato sulla base di misurazioni di laboratorio dell'attività della proteina C. In caso di un evento trombotico acuto, tali misurazioni devono essere eseguite ogni 6 ore fino a stabilizzazione raggiunta, successivamente due volte al giorno e sempre subito prima dell'iniezione successiva. È necessario ricordare che l'emivita della proteina C può essere drasticamente ridotta in presenza di certe condizioni cliniche quali la trombosi acuta con porpora fulminante e necrosi cutanea.

I pazienti trattati durante la fase acuta della malattia possono mostrare aumenti molto più lievi nell'attività di proteina C. L'ampia variazione nelle risposte individuali implica la necessità di controllare regolarmente gli effetti di CEPROTIN sui parametri della coagulazione.

Pazienti con compromissione renale e/o epatica, devono essere sottoposti ad un accurato monitoraggio. (vedere paragrafo 4.4)

Sulla base dell'esperienza clinica limitata nei bambini, ricavabile da report e studi clinici relativi a 83 pazienti, le linee guida di dosaggio relative agli adulti sono considerate valide per le popolazioni di pazienti neonatale e pediatrica (vedere paragrafo 5.1).

In casi rari ed eccezionali, l'infusione per via sottocutanea di 250 – 350 UI/kg è stata in grado di produrre livelli plasmatici terapeutici di proteina C in pazienti privi di accesso endovenoso.

Se il paziente passa al trattamento profilattico permanente con anticoagulanti orali, la terapia sostitutiva con proteina C deve essere interrotta solo dopo l'ottenimento di un livello di anticoagulazione stabile (vedere paragrafo 4.5). Inoltre, all'inizio della terapia anticoagulante orale è consigliabile partire con una dose bassa, ed incrementarla progressivamente, piuttosto che iniziare con una dose d'urto standard.

Nei pazienti sottoposti a trattamento profilattico con proteina C, livelli più elevati dovrebbero essere garantiti in situazioni a maggiore rischio di trombosi (ad esempio infezioni, traumi o interventi chirurgici).

Nei pazienti con grave deficit congenito **combinato** di proteina C e con resistenza verso APC, i dati clinici disponibili sulla sicurezza ed efficacia di CEPROTIN sono limitati.

CEPROTIN viene somministrato per iniezione endovenosa dopo ricostituzione della polvere per soluzione iniettabile con acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili.

CEPROTIN deve essere somministrato ad una velocità di iniezione non superiore a 2 ml/ minuto. Nei bambini con un peso corporeo < 10 kg la velocità di iniezione non deve eccedere 0,2 ml/kg/min.

Come per qualsiasi prodotto a base di proteine somministrabili per via endovenosa, è possibile che si verifichino reazioni da ipersensibilità. Dato il possibile rischio di insorgenza di sintomi allergici di natura acuta e a rischio per la vita, è opportuno che la somministrazione avvenga nelle vicinanze di strutture di pronto soccorso.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, alle proteine murine o all'eparina, eccetto per il controllo di complicanze trombotiche a rischio per la vita.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Dal momento che non è possibile escludere il rischio di una reazione da ipersensibilità di tipo allergico, i pazienti devono essere informati circa i segni precoci di reazioni da ipersensibilità inclusi prurito, orticaria generalizzata, oppressione toracica, dispnea, ipotensione e anafilassi. In caso di insorgenza di questi sintomi, è necessario consultare il medico ed interrompere immediatamente la somministrazione del prodotto.

In caso di shock, è necessario seguire gli standard medici correnti per il trattamento dello shock.

Non essendo disponibili esperienze in merito al trattamento di pazienti con compromissione renale e/o epatica, si raccomanda che tali pazienti vengano sottoposti ad un accurato monitoraggio.

Qualora questo preparato venga utilizzato in pazienti con carenza grave congenita di proteina C, è possibile l'insorgenza di anticorpi che inibiscono la proteina C.

Le misure standard per prevenire le infezioni dovute all'uso di medicinali ottenuti da sangue o plasma di origine umana includono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei pool di plasma per specifici markers di infezioni, e l'inclusione di efficaci fasi produttive per l'inattivazione/la rimozione virale. Nonostante questo, in caso di somministrazione di medicinali ottenuti da sangue o plasma umano, non è possibile escludere totalmente l'insorgenza di malattie infettive dovute alla trasmissione di agenti infettivi. Questo riguarda anche virus ed altri agenti patogeni di natura finora sconosciuta o emergenti.

Le misure intraprese sono considerate efficaci per i virus capsulati come lo HIV, l'HBV e l'HCV e per il virus HAV non capsulato. Le misure intraprese possono avere un valore limitato nei confronti di virus non capsulati come ad esempio il parvovirus B19. L'infezione da parvovirus B19 può risultare grave per le donne in gravidanza (infezione fetale) e per i soggetti affetti da immunodeficienza o da attivazione midollare (es. anemia emolitica).

È necessario prendere in considerazione un'adeguata vaccinazione (contro l'epatite A e B) per i pazienti sottoposti a regolare o ripetuto trattamento con Proteina C ottenuta da plasma di origine umana.

Si raccomanda fortemente che ad ogni somministrazione di CEPROTIN ad un paziente, venga registrato il nome ed il numero di lotto del prodotto al fine di mantenere una correlazione fra il paziente ed il lotto del prodotto.

CEPROTIN può contenere tracce di eparina. Possono insorgere reazioni allergiche indotte da eparina che possono essere associate ad una rapida diminuzione del numero dei trombociti (trombocitopenia indotta da eparina, [HIT]). Nei pazienti con HIT possono verificarsi sintomi quali trombosi arteriosa e venosa, coagulazione intravascolare disseminata (CID), porpora, petecchie e sanguinamento gastrointestinale (melena). In caso di HIT sospetta, è necessario eseguire immediatamente la conta dei trombociti e se necessario sospendere la terapia con CEPROTIN. La identificazione di HIT è complicata dal fatto che tali sintomi possono essere già presenti durante la fase acuta in pazienti con grave deficit congenito di proteina C. I pazienti con HIT dovranno evitare in futuro l'uso di farmaci contenenti eparina.

Nell'ambito dell'esperienza clinica sono stati osservati diversi episodi emorragici. La concomitante somministrazione di preparati anticoagulanti (ad esempio eparina) può essere stata la responsabile di tali episodi emorragici. Ad ogni modo non si può escludere con certezza che la somministrazione di CEPROTIN abbia ulteriormente contribuito a tali episodi emorragici.

È possibile che la quantità di sodio contenuta nella dose massima giornaliera superi i 200 mg. Di ciò si deve tener conto nei pazienti sottoposti a dieta iposodica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Attualmente non si conoscono interazioni con altri medicinali.

Nei pazienti che iniziano il trattamento con anticoagulanti orali appartenenti alla classe degli antagonisti della vitamina K (es. warfarin), è possibile osservare un temporaneo stato di ipercoagulabilità prima che l'effetto anticoagulante desiderato divenga evidente. Tale effetto transitorio può essere spiegato dal fatto che la proteina C, di per se una proteina plasmatica vitamina K dipendente, ha un'emivita più breve rispetto alla maggior parte delle proteine vitamina K dipendenti (cioè II, IX e X). Successivamente, nella fase iniziale del trattamento, l'attività della proteina C viene soppressa più rapidamente di quella dei fattori procoagulanti. Per tale ragione, se il paziente passa al trattamento con anticoagulanti orali, è necessario proseguire la terapia sostitutiva a base di proteina C fino al raggiungimento di un livello di anticoagulazione stabile. Sebbene la necrosi cutanea indotta da warfarin possa verificarsi in qualsiasi paziente durante le fasi iniziali della terapia anticoagulante orale, i soggetti con deficit congenito di proteina C sono particolarmente a rischio (vedere paragrafo 4.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Sebbene CEPROTIN sia stato utilizzato in maniera sicura nel trattamento di donne in gravidanza con deficit della proteina C, la sua sicurezza nella gravidanza umana non è stata stabilita in studi clinici controllati. Inoltre non sono disponibili informazioni circa l'escrezione della proteina C nel latte materno. Pertanto CEPROTIN deve essere utilizzato durante la gravidanza e l'allattamento valutandone il beneficio rispetto al rischio nei confronti della madre e del nascituro, e solo se chiaramente necessario.

Per informazioni sull'infezione di parvovirus B19, vedere paragrafo 4.4.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

CEPROTIN non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Come con qualsiasi altro prodotto per uso endovenoso possono verificarsi reazioni di ipersensibilità. I pazienti devono essere informati circa i segni precoci di reazioni di ipersensibilità che possono includere angioedema, senso di bruciore e di puntura nel sito di iniezione, brividi, rossore del volto, rash cutaneo, prurito, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, sonnolenza, nausea, irrequietezza, tachicardia, oppressione toracica, formicolio, vomito e dispnea. È necessario avvisare i pazienti di contattare immediatamente il medico nel caso in cui si manifestino tali sintomi (vedere paragrafo 4.4).

Durante gli studi clinici condotti con CEPROTIN sono state riportate in totale 3 reazioni avverse da farmaco (ADRs) di tipo non grave in 1 dei 67 pazienti arruolati (rash cutaneo e prurito (raggruppati nel termine ipersensibilità) e vertigini). In totale sono state somministrate 6.375 dosi di CEPROTIN. La distribuzione delle ADRs correlate è la seguente:

Classe di sistemi di organi	Reazione avversa	Termine preferito	Categoria di frequenza per infusione ^a
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Rash cutaneo	Raro
		Prurito	Raro
Disturbi del sistema nervoso	Vertigini	Vertigini	Raro

^a Categorie di frequenza CIOMS: Molto frequente ($\geq 10\%$); Frequente ($\geq 1\% - < 10\%$), Infrequente ($\geq 0,1\% - < 1\%$), Raro ($\geq 0,01\% - < 0,1\%$), Molto raro ($< 0,01\%$).

Nell'esperienza successiva all'immissione in commercio sono state riportate le seguenti ADR:

Disturbi psichiatrici
irrequietezza

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
iperidrosi

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
reazioni in sede di iniezione

La frequenza di queste ADR è "non nota".

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati sintomi da sovradosaggio con CEPROTIN.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antitrombotici; codice ATC: B01AD12

La proteina C è una glicoproteina anticoagulante vitamina K-dipendente che viene sintetizzata nel fegato. Essa viene convertita dal complesso trombina/trombomodulina sulla superficie endoteliale in proteina C attivata (APC). La APC è una proteasi serinica con potenti effetti anticoagulanti, soprattutto in presenza del suo cofattore: la proteina S. La APC esercita i suoi effetti mediante la inattivazione delle forme attivate dei fattori V e VIII che determina una riduzione nella formazione di trombina. La APC ha inoltre mostrato effetti profibrinolitici.

La somministrazione endovenosa di CEPROTIN fornisce un immediato ma temporaneo aumento dei livelli plasmatici di proteina C. Ci si attende che il trattamento sostitutivo di proteina C in pazienti con deficit di proteina C possa controllare o - se somministrato a scopo profilattico - prevenire le complicanze trombotiche.

Gli studi sull'efficacia hanno incluso dodici cicli di profilassi a breve termine prima dell'intervento chirurgico o della terapia invasiva e 7 cicli di profilassi a lungo termine.

Non sono stati mai condotti studi clinici formali nella popolazione pediatrica o neonatale con deficienza di proteina C grave congenita. Per tali popolazioni, tuttavia, sono stati pubblicati numerosi piccoli studi retrospettivi e prospettici che hanno investigato altre aree di applicazione clinica. Le indicazioni studiate nei 14 pazienti complessivi arruolati di età compresa tra i 2 giorni di età e l'adolescenza sono state la prevenzione ed il trattamento della porpora fulminante e la malattia trombotica.

Un'altra esperienza condotta con CEPROTIN si riferisce a casi e studi clinici relativi ad un totale di 69 pazienti pediatrici con deficienza di proteina C acquisita. Lo studio (IMAG 112), finalizzato

all'individuazione della dose, è randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, nell'indicazione del deficit di proteina C acquisito a seguito di sepsi da meningococco. I report degli studi suggeriscono che CEPROTIN è ben tollerato in bambini e lattanti.

I dosaggi degli studi sopra riportati, relativi a 83 pazienti, indicano che le linee guida di dosaggio per i pazienti adulti sono valide anche per le popolazioni di pazienti neonatale e pediatrica.

In casi rari ed eccezionali, l'infusione per via sottocutanea di 250 – 350 UI/kg è stata in grado di produrre livelli plasmatici terapeutici di proteina C in pazienti privi di accesso endovenoso.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I dati farmacocinetici sono stati valutati in 21 soggetti con deficit asintomatico omozigote o eterozigote doppio di proteina C. L'attività plasmatica della proteina C è stata misurata mediante test cromogenico. Le singole emivite hanno mostrato una variazione da 4,4 a 15,8 ore usando un modello compartimentale e da 4,9 a 14,7 ore usando un metodo non compartimentale. Il recupero incrementale individuale è variato fra 0,50 e 1,76 [(UI/dL)/(UI/kg)]. I pazienti erano molto diversi per quanto riguarda l'età, il peso corporeo e il volume plasmatico.

In pazienti con malattia trombotica acuta, sia l'aumento incrementale dei livelli plasmatici di proteina C che l'emivita della proteina stessa possono essere considerevolmente ridotti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La proteina C contenuta in CEPROTIN è un normale costituente del plasma umano ed agisce come la proteina C endogena. Pertanto studi sperimentali sugli effetti cancerogeni o mutagenici - in particolare nelle specie eterologhe - non sono considerati necessari.

Test di tossicità con singola dose hanno mostrato che anche dosi diverse volte superiori (10 volte) a quelle raccomandate per l'uomo per chilogrammo di peso corporeo non hanno determinato effetti tossici sui roditori.

CEPROTIN è risultato non mutagenico nel test Ames.

Non sono stati eseguiti studi di tossicità ripetuta perché esperienze precedenti con preparati per la coagulazione sono risultati di scarso valore. La differenza fra la proteina C delle specie riceventi e umana determineranno inevitabilmente una risposta immunitaria con formazione di anticorpi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Albumina umana
Cloruro di sodio
Citrato di sodio.2H₂O

Solvente

Acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

La soluzione deve essere utilizzata immediatamente dopo la ricostituzione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Conservare il flacone nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

500 UI e 1000 UI: CEPROTIN polvere si presenta in flaconi di vetro neutro di tipo idrolitico I (500 UI) o di tipo idrolitico II (1000 UI). Il solvente si presenta in flaconi di vetro neutro di tipo idrolitico I. Entrambi i flaconi sono chiusi con tappi di gomma butilica.

Ciascuna confezione contiene inoltre:

- un ago per la ricostituzione
- un ago filtro

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ricostituire la polvere liofilizzata di CEPROTIN liofilizzato per soluzione iniettabile con il solvente fornito (acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili) utilizzando l'ago sterile per la ricostituzione. Ruotare leggermente il flacone fino a quando tutta la polvere liofilizzata non si sarà disciolta. Dopo la ricostituzione la soluzione appare incolore o leggermente giallastra e limpida oppure leggermente opalescente e praticamente priva di particelle visibili.

La soluzione viene prelevata attraverso l'ago filtro sterile nella siringa sterile monouso. Per prelevare CEPROTIN deve essere utilizzato un ago filtro nuovo per ciascun flacone. La soluzione deve essere eliminata in caso di presenza di particelle visibili.

La soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente per iniezione endovenosa.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BAXTER AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Austria

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/190/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 luglio 2001

Data del rinnovo più recente: 16 luglio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{GG mese AAAA}>

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CEPROTIN 1000 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Proteina C ottenuta da plasma umano purificato per mezzo di anticorpi monoclonali murini. CEPROTIN 1000 UI* viene preparato sotto forma di polvere liofilizzata contenente nominalmente 1000 UI di proteina C umana in ciascun flacone. Dopo ricostituzione con 10 ml di acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili, il prodotto contiene circa 100 UI/ml di proteina C umana.

Il contenuto (UI) di proteina C del preparato viene determinato per mezzo di un metodo che utilizza un substrato cromogenico secondo lo Standard Internazionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

Eccipienti con effetti noti:

Cloruro di sodio: 88 mg/flacone

Citrato di sodio. 2H₂O: 44 mg/flacone

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

* 1 Unità Internazionale (UI) di proteina C corrisponde all'attività della proteina C in 1 ml di plasma normale misurata con metodo amidolitico.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere bianca o di colore crema o sostanza solida friabile. Dopo ricostituzione la soluzione mostra un pH compreso fra 6,7 e 7,3 ed una osmolalità non inferiore a 240 mosmol/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CEPROTIN è indicato nella porpora fulminante e nella necrosi cutanea indotta dalla cumarina in pazienti con grave deficit congenito di proteina C. Inoltre CEPROTIN è indicato per la profilassi a breve termine in pazienti con grave deficit congenito di proteina C, in presenza di una o più delle seguenti condizioni:

- imminenti interventi chirurgici o terapia invasiva
- all'inizio di terapia a base di cumarina
- nei casi in cui la terapia a base di cumarina da sola non sia sufficiente
- nei casi in cui la terapia a base di cumarina non sia possibile.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con CEPROTIN deve essere iniziato sotto il controllo di un medico esperto in terapia sostitutiva con fattori/inibitori della coagulazione nei casi in cui sia possibile eseguire il monitoraggio dell'attività della proteina C.

Il dosaggio deve essere determinato in base agli esami di laboratorio per ogni singolo caso.

Deve essere inizialmente raggiunta un'attività della proteina C del 100%, e tale attività deve essere mantenuta al di sopra del 25% per tutta la durata del trattamento.

Si raccomanda una dose iniziale di 60-80 UI/kg per la determinazione del recupero e dell'emivita. Si raccomanda la misurazione dell'attività di proteina C per mezzo di sostanze cromogeniche per la determinazione dei livelli plasmatici del paziente per la proteina C prima e durante il trattamento con CEPROTIN.

Il dosaggio deve essere determinato sulla base di misurazioni di laboratorio dell'attività della proteina C. In caso di un evento trombotico acuto, tali misurazioni devono essere eseguite ogni 6 ore fino a stabilizzazione raggiunta, successivamente due volte al giorno e sempre subito prima dell'iniezione successiva. È necessario ricordare che l'emivita della proteina C può essere drasticamente ridotta in presenza di certe condizioni cliniche quali la trombosi acuta con porpora fulminante e necrosi cutanea.

I pazienti trattati durante la fase acuta della malattia possono mostrare aumenti molto più lievi nell'attività di proteina C. L'ampia variazione nelle risposte individuali implica la necessità di controllare regolarmente gli effetti di CEPROTIN sui parametri della coagulazione.

Pazienti con compromissione renale e/o epatica, devono essere sottoposti ad un accurato monitoraggio. (vedere paragrafo 4.4)

Sulla base dell'esperienza clinica limitata nei bambini, ricavabile da report e studi clinici relativi a 83 pazienti, le linee guida di dosaggio relative agli adulti sono considerate valide per le popolazioni di pazienti neonatale e pediatrica (vedere paragrafo 5.1).

In casi rari ed eccezionali, l'infusione per via sottocutanea di 250 – 350 UI/kg è stata in grado di produrre livelli plasmatici terapeutici di proteina C in pazienti privi di accesso endovenoso.

Se il paziente passa al trattamento profilattico permanente con anticoagulanti orali, la terapia sostitutiva con proteina C deve essere interrotta solo dopo l'ottenimento di un livello di anticoagulazione stabile (vedere paragrafo 4.5). Inoltre, all'inizio della terapia anticoagulante orale è consigliabile partire con una dose bassa, ed incrementarla progressivamente, piuttosto che iniziare con una dose d'urto standard.

Nei pazienti sottoposti a trattamento profilattico con proteina C, livelli più elevati dovrebbero essere garantiti in situazioni a maggiore rischio di trombosi (ad esempio infezioni, traumi o interventi chirurgici).

Nei pazienti con grave deficit congenito **combinato** di proteina C e con resistenza verso APC, i dati clinici disponibili sulla sicurezza ed efficacia di CEPROTIN sono limitati.

CEPROTIN viene somministrato per iniezione endovenosa dopo ricostituzione della polvere per soluzione iniettabile con acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili.

CEPROTIN deve essere somministrato ad una velocità di iniezione non superiore a 2 ml/ minuto. Nei bambini con un peso corporeo < 10 kg la velocità di iniezione non deve eccedere 0,2 ml/kg/min.

Come per qualsiasi prodotto a base di proteine somministrabili per via endovenosa, è possibile che si verifichino reazioni da ipersensibilità. Dato il possibile rischio di insorgenza di sintomi allergici di natura acuta e a rischio per la vita, è opportuno che la somministrazione avvenga nelle vicinanze di strutture di pronto soccorso.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, alle proteine murine o all'eparina, eccetto per il controllo di complicanze trombotiche a rischio per la vita.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Dal momento che non è possibile escludere il rischio di una reazione da ipersensibilità di tipo allergico, i pazienti devono essere informati circa i segni precoci di reazioni da ipersensibilità inclusi prurito, orticaria generalizzata, oppressione toracica, dispnea, ipotensione e anafilassi. In caso di insorgenza di questi sintomi, è necessario consultare il medico ed interrompere immediatamente la somministrazione del prodotto. In caso di shock, è necessario seguire gli standard medici correnti per il trattamento dello shock.

Non essendo disponibili esperienze in merito al trattamento di pazienti con compromissione renale e/o epatica, si raccomanda che tali pazienti vengano sottoposti ad un accurato monitoraggio.

Qualora questo preparato venga utilizzato in pazienti con carenza grave congenita di proteina C, è possibile l'insorgenza di anticorpi che inibiscono la proteina C.

Le misure standard per prevenire le infezioni dovute all'uso di medicinali ottenuti da sangue o plasma di origine umana includono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei pool di plasma per specifici markers di infezioni, e l'inclusione di efficaci fasi produttive per l'inattivazione / la rimozione virale. Nonostante questo, in caso di somministrazione di medicinali ottenuti da sangue o plasma umano, non è possibile escludere totalmente l'insorgenza di malattie infettive dovute alla trasmissione di agenti infettivi. Questo riguarda anche virus ed altri agenti patogeni di natura finora sconosciuta o emergenti.

Le misure intraprese sono considerate efficaci per i virus capsulati come lo HIV, l'HBV e l'HCV e per il virus HAV non capsulato. Le misure intraprese possono avere un valore limitato nei confronti di virus non capsulati come ad esempio il parvovirus B19. L'infezione da parvovirus B19 può risultare grave per le donne in gravidanza (infezione fetale) e per i soggetti affetti da immunodeficienza o da attivazione midollare (es. anemia emolitica).

È necessario prendere in considerazione un'adeguata vaccinazione (contro l'epatite A e B) per i pazienti sottoposti a regolare o ripetuto trattamento con Proteina C ottenuta da plasma di origine umana.

Si raccomanda fortemente che ad ogni somministrazione di CEPROTIN ad un paziente, venga registrato il nome ed il numero di lotto del prodotto al fine di mantenere una correlazione fra il paziente ed il lotto del prodotto.

CEPROTIN può contenere tracce di eparina. Possono insorgere reazioni allergiche indotte da eparina che possono essere associate ad una rapida diminuzione del numero dei trombociti (trombocitopenia indotta da eparina, [HIT]). Nei pazienti con HIT possono verificarsi sintomi quali trombosi arteriosa e venosa, coagulazione intravascolare disseminata (CID), porpora, petecchie e sanguinamento gastrointestinale (melena). In caso di HIT sospetta, è necessario eseguire immediatamente la conta dei trombociti e se necessario sospendere la terapia con CEPROTIN. La identificazione di HIT è complicata dal fatto che tali sintomi possono essere già presenti durante la fase acuta in pazienti con grave deficit congenito di proteina C. I pazienti con HIT dovranno evitare in futuro l'uso di farmaci contenenti eparina.

Nell'ambito dell'esperienza clinica sono stati osservati diversi episodi emorragici. La concomitante somministrazione di preparati anticoagulanti (ad esempio eparina) può essere stata la responsabile di tali episodi emorragici. Ad ogni modo non si può escludere con certezza che la somministrazione di CEPROTIN abbia ulteriormente contribuito a tali episodi emorragici.

È possibile che la quantità di sodio contenuta nella dose massima giornaliera superi i 200 mg. Di ciò si deve tener conto nei pazienti sottoposti a dieta iposodica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Attualmente non si conoscono interazioni con altri medicinali.

Nei pazienti che iniziano il trattamento con anticoagulanti orali appartenenti alla classe degli antagonisti della vitamina K (es. warfarin), è possibile osservare un temporaneo stato di ipercoagulabilità prima che l'effetto anticoagulante desiderato divenga evidente. Tale effetto transitorio può essere spiegato dal fatto che la proteina C, di per se una proteina plasmatica vitamina K dipendente, ha un'emivita più breve rispetto alla maggior parte delle proteine vitamina K dipendenti (cioè II, IX e X). Successivamente, nella fase iniziale del trattamento, l'attività della proteina C viene soppressa più rapidamente di quella dei fattori procoagulanti. Per tale ragione, se il paziente passa al trattamento con anticoagulanti orali, è necessario proseguire la terapia sostitutiva a base di proteina C fino al raggiungimento di un livello di anticoagulazione stabile. Sebbene la necrosi cutanea indotta da warfarin possa verificarsi in qualsiasi paziente durante le fasi iniziali della terapia anticoagulante orale, i soggetti con deficit congenito di proteina C sono particolarmente a rischio (vedere paragrafo 4.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Sebbene CEPROTIN sia stato utilizzato in maniera sicura nel trattamento di donne in gravidanza con deficit della proteina C, la sua sicurezza nella gravidanza umana non è stata stabilita in studi clinici controllati. Inoltre non sono disponibili informazioni circa l'escrezione della proteina C nel latte materno. Pertanto CEPROTIN deve essere utilizzato durante la gravidanza e l'allattamento valutandone il beneficio rispetto al rischio nei confronti della madre e del nascituro, e solo se chiaramente necessario.

Per informazioni sull'infezione di parvovirus B19, vedere paragrafo 4.4.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

CEPROTIN non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Come con qualsiasi altro prodotto per uso endovenoso possono verificarsi reazioni di ipersensibilità. I pazienti devono essere informati circa i segni precoci di reazioni di ipersensibilità che possono includere angioedema, senso di bruciore e di puntura nel sito di iniezione, brividi, rossore del volto, rash cutaneo, prurito, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, sonnolenza, nausea, irrequietezza, tachicardia, oppressione toracica, formicolio, vomito e dispnea. È necessario avvisare i pazienti di contattare immediatamente il medico nel caso in cui si manifestino tali sintomi (vedere paragrafo 4.4).

Durante gli studi clinici condotti con CEPROTIN sono state riportate in totale 3 reazioni avverse da farmaco (ADRs) di tipo non grave in 1 dei 67 pazienti arruolati (rash cutaneo e prurito (raggruppati nel termine ipersensibilità) e vertigini). In totale sono state somministrate 6.375 dosi di CEPROTIN. La distribuzione delle ADRs correlate è la seguente:

Classe di sistemi di organi	Reazione avversa	Termine preferito	Categoria di frequenza per infusione ^a
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Rash cutaneo	Raro
		Prurito	Raro

Classe di sistemi di organi	Reazione avversa	Termine preferito	Categoria di frequenza per infusione ^a
Disturbi del sistema nervoso	Vertigini	Vertigini	Raro

^a Categorie di frequenza CIOMS: Molto frequente ($\geq 10\%$); Frequente ($\geq 1\% - < 10\%$), Infrequente ($\geq 0,1\% - < 1\%$), Raro ($\geq 0,01\% - < 0,1\%$), Molto raro ($< 0,01\%$).

Nell'esperienza successiva all'immissione in commercio sono state riportate le seguenti ADR:

Disturbi psichiatrici
irrequietezza

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
iperidrosi

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
reazioni in sede di iniezione

La frequenza di queste ADR è "non nota".

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati sintomi da sovradosaggio con CEPROTIN.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antitrombotici; codice ATC: B01 AD12

La proteina C è una glicoproteina anticoagulante vitamina K-dipendente che viene sintetizzata nel fegato. Essa viene convertita dal complesso trombina/trombomodulina sulla superficie endoteliale in proteina C attivata (APC). La APC è una proteasi serinica con potenti effetti anticoagulanti, soprattutto in presenza del suo cofattore: la proteina S. La APC esercita i suoi effetti mediante la inattivazione delle forme attivate dei fattori V e VIII che determina una riduzione nella formazione di trombina. La APC ha inoltre mostrato effetti profibrinolitici.

La somministrazione endovenosa di CEPROTIN fornisce un immediato ma temporaneo aumento dei livelli plasmatici di proteina C. Ci si attende che il trattamento sostitutivo di proteina C in pazienti con deficit di proteina C possa controllare o - se somministrato a scopo profilattico - prevenire le complicanze trombotiche.

Gli studi sull'efficacia hanno incluso dodici cicli di profilassi a breve termine prima dell'intervento chirurgico o della terapia invasiva e 7 cicli di profilassi a lungo termine.

Non sono stati mai condotti studi clinici formali nella popolazione pediatrica o neonatale con deficienza di proteina C grave congenita. Per tali popolazioni, tuttavia, sono stati pubblicati numerosi

piccoli studi retrospettivi e prospettici che hanno investigato altre aree di applicazione clinica. Le indicazioni studiate nei 14 pazienti complessivi arruolati di età compresa tra i 2 giorni di età e l'adolescenza sono state la prevenzione ed il trattamento della porpora fulminante e la malattia trombotica.

Un'altra esperienza condotta con CEPROTIN si riferisce a casi e studi clinici relativi ad un totale di 69 pazienti pediatrici con deficienza di proteina C acquisita. Lo studio (IMAG 112), finalizzato all'individuazione della dose, è randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, nell'indicazione del deficit di proteina C acquisito a seguito di sepsi da meningococco. I report degli studi suggeriscono che CEPROTIN è ben tollerato in bambini e lattanti.

I dosaggi degli studi sopra riportati, relativi a 83 pazienti, indicano che le linee guida di dosaggio per i pazienti adulti sono valide anche per le popolazioni di pazienti neonatale e pediatrica.

In casi rari ed eccezionali, l'infusione per via sottocutanea di 250 – 350 UI/kg è stata in grado di produrre livelli plasmatici terapeutici di proteina C in pazienti privi di accesso endovenoso.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I dati farmacocinetici sono stati valutati in 21 soggetti con deficit asintomatico omozigote o eterozigote doppio di proteina C. L'attività plasmatica della proteina C è stata misurata mediante test cromogenico. Le singole emivite hanno mostrato una variazione da 4,4 a 15,8 ore usando un modello compartimentale e da 4,9 a 14,7 ore usando un metodo non compartimentale. Il recupero incrementale individuale è variato fra 0,50 e 1,76[(UI/dL)/(UI/kg)]. I pazienti erano molto diversi per quanto riguarda l'età, il peso corporeo e il volume plasmatico.

In pazienti con malattia trombotica acuta, sia l'aumento incrementale dei livelli plasmatici di proteina C che l'emivita della proteina stessa possono essere considerevolmente ridotti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La proteina C contenuta in CEPROTIN è un normale costituente del plasma umano ed agisce come la proteina C endogena. Pertanto studi sperimentali sugli effetti cancerogeni o mutagenici - in particolare nelle specie eterologhe - non sono considerati necessari.

Test di tossicità con singola dose hanno mostrato che anche dosi diverse volte superiori (10 volte) a quelle raccomandate per l'uomo per chilogrammo di peso corporeo non hanno determinato effetti tossici sui roditori.

CEPROTIN è risultato non mutagenico nel test Ames.

Non sono stati eseguiti studi di tossicità ripetuta perché esperienze precedenti con preparati della per la coagulazione sono risultati di scarso valore. La differenza fra la proteina C delle specie riceventi e umana determineranno inevitabilmente una risposta immunitaria con formazione di anticorpi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Albumina umana

Cloruro di sodio

Citrato di sodio.2H₂O

Solvente

Acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

La soluzione deve essere utilizzata immediatamente dopo la ricostituzione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Conservare il flacone nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

500 UI e 1000 UI; CEPROTIN polvere si presenta in flaconi di vetro neutro di tipo idrolitico I (500 UI) o di tipo idrolitico II (1000 UI). Il solvente si presenta in flaconi di vetro neutro di tipo idrolitico I. Entrambi i flaconi sono chiusi con tappi di gomma butilica.

Ciascuna confezione contiene inoltre:

- un ago per la ricostituzione
- un ago filtro

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ricostituire la polvere liofilizzata di CEPROTIN liofilizzato per soluzione iniettabile con il solvente fornito (acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili) utilizzando l'ago sterile per la ricostituzione. Ruotare leggermente il flacone fino a quando tutta la polvere liofilizzata non si sarà disciolta. Dopo la ricostituzione la soluzione appare incolore o leggermente giallastra e limpida oppure leggermente opalescente e praticamente priva di particelle visibili.

La soluzione viene prelevata attraverso l'ago filtro sterile nella siringa sterile monouso. Per prelevare CEPROTIN deve essere utilizzato un ago filtro nuovo per ciascun flacone. La soluzione deve essere eliminata in caso di presenza di particelle visibili.

La soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente per iniezione endovenosa.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BAXTER AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Austria

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/190/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 luglio 2001

Data del rinnovo più recente: 16 luglio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{GG mese AAAA}>

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I)
E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Baxter AG
Industriestraße 67
A-1221 Vienna
Austria

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Austria

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

Agenzia Italiana del Farmaco