

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CEPROTIN 500 I.E.

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Protein C aus humanem Plasma, gereinigt durch monoklonale Mausantikörper. CEPROTIN 500 I.E.¹ ist ein Pulver, das pro Behältnis nominal 500 I.E. humanes Protein C enthält. Nach Auflösen in 5 ml Sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke enthält das Produkt ungefähr 100 I.E./ml humanes Protein C.

Die Wirksamkeit (I.E.) wird unter Anwendung eines chromogenen Substrats in Gegenüberstellung mit dem Internationalen Standard der World Health Organisation (WHO) ermittelt.

Sonstige Bestandteile:

Natriumchlorid: 44 mg/Durchstechflasche
Natriumcitrat · 2 H₂O: 22 mg/Durchstechflasche

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Weißes oder cremefarbenes Pulver oder kompakte Trockensubstanz. Der pH-Wert der rekonstituierten Lösung liegt zwischen 6,7 und 7,3, die Osmolalität beträgt mindestens 240 mosmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

CEPROTIN ist indiziert bei Purpura fulminans und Cumarin-induzierter Hautnekrose bei Patienten mit schwerem kongenitalem Protein C Mangel.

Weiters ist CEPROTIN indiziert zur Kurzzeitprophylaxe bei Patienten mit schwerem angeborenem Protein C Mangel, wenn einer oder mehrere der folgenden Faktoren zutreffen:

- bevorstehende Operation oder invasive Therapie
- am Beginn einer Cumarintherapie
- wenn die Cumarintherapie allein nicht ausreicht
- wenn eine Cumarintherapie nicht möglich ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit CEPROTIN sollte nur unter Aufsicht eines in der Substitutionstherapie mit Blutgerinnungsfaktoren/-inhibitoren erfahrenen Arztes, unter Überwachung der Protein C Aktivität erfolgen.

Die Dosierung sollte anhand der Laborergebnisse für jeden Einzelpatienten bestimmt werden.

Anfänglich sollte eine Protein C Aktivität von 100 % erreicht und für die Dauer der Behandlung bei über 25 % beibehalten werden.

Zur Bestimmung der Recovery und der Halbwertszeit wird eine Initialdosis von 60–80 I.E./kg angeraten. Vor und während der Behandlung mit CEPROTIN wird die Bestimmung der Protein C-Plasmaspiegel des Patienten mittels Messung der Protein C Aktivität unter Verwendung chromogener Substrate empfohlen.

Die Dosierung hängt von den Ergebnissen der Laborbestimmung der Protein C Aktivität ab. Im Falle eines akuten thrombotischen Ereignisses, sollte die Protein C Aktivität bis zur Stabilisierung des Patienten, alle 6 Stunden, danach 2 x täglich und stets unmittelbar vor der nächsten Injektion bestimmt werden. Es ist zu beachten, dass die Halbwertszeit von Protein C in bestimmten klinischen Situationen, wie z. B. bei akuter Thrombose mit Purpura fulminans und Hautnekrose stark verkürzt sein kann.

Patienten, die in der Akutphase ihrer Erkrankung behandelt werden, können einen viel geringeren Anstieg der Protein C Aktivität aufweisen. Die große Bandbreite an individuellen Reaktionen zeigt, dass der Effekt von CEPROTIN auf die Blutgerinnungsparameter regelmäßig überprüft werden sollte.

Patienten mit Nieren- und/oder Leberschäden sollten engmaschig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die für Erwachsene geltenden Dosierungsrichtlinien werden – aufgrund begrenzter klinischer Erfahrung mit Kindern aus Berichten und Studien, die 83 Patienten einschlossen – auch für Neugeborene und pädiatrische Patienten für gültig erachtet (siehe Abschnitt 5.1).

In Ausnahmefällen konnten bei Patienten ohne intravenösem Zugang mit einer subkutanen Infusion von 250–350 I.E./kg therapeutische Protein C-Plasmaspiegel erreicht werden.

Bei Umstellung auf eine Dauerprophylaxe mit oralen Antikoagulantien, darf die Protein C Substitution erst dann abgesetzt werden, wenn eine stabile Antikoagulation erreicht wurde (siehe Abschnitt 4.5). Weiters ist es am Beginn einer oralen Antikoagulationstherapie ratsamer mit einer niedrigen Dosis zu beginnen und diese langsam zu steigern, als eine standardisierte Anfangsdosis zu verwenden.

Bei Patienten, die Protein C prophylaktisch erhalten, können bei erhöhtem Thromboserisiko (z. B. Infektionen, Trauma oder chirurgischen Eingriffen) höhere Minimalspiegel im Blut angezeigt sein.

Bei Patienten mit **kombinierten** schweren kongenitalem Protein C Mangel **und** mit APC Resistenz gibt es nur eingeschränkte klinische Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

CEPROTIN wird, nach Auflösen des Pulvers zur Herstellung einer Injektion in Sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, als intravenöse Injektion verabreicht.

CEPROTIN sollte mit einer maximalen Injektionsgeschwindigkeit von 2 ml pro Minute verabreicht werden. Ausgenommen sind Kinder mit einem Körpergewicht von < 10 kg, hier sollte eine Injektionsgeschwindigkeit von 0,2 ml/kg/min nicht überschritten werden.

Wie bei jedem anderen intravenösen proteinhaltigen Produkt sind allergische Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. Für den Fall, dass akute und lebensbedrohliche allergische Symptome auftreten, sollte die Verabreichung unbedingt in Einrichtungen erfolgen, in denen die für lebenserhaltende Maßnahmen erforderliche Ausrüstung zur Verfügung steht.

Anweisungen zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der sonstigen Bestandteile oder gegen Maus-Protein oder Heparin, außer zur Behandlung von lebensbedrohlichen thrombotischen Komplikationen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da das Risiko einer allergischen Überempfindlichkeitsreaktion nicht ausgeschlossen werden kann, sollten die Patienten auf deren erste Anzeichen, wie Ausschlag, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Atemnot, Hypotension und Anaphylaxie, hingewiesen werden. Wenn diese Symptome auftreten, müssen die Patienten unbedingt den Arzt informieren. Unverzügliche Beendigung der Injektion ist angezeigt.

Bei Auftreten von Schocksymptomen sollte die Behandlung nach den Regeln der modernen Schocktherapie erfolgen.

Zur Behandlung von Patienten mit Nieren- und/oder Leberschäden liegen keine Daten vor, daher wird bei solchen Patienten eine engmaschige Kontrolle empfohlen.

Standardmaßnahmen zur Verhinderung von Infektionen, die durch aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln übertragen werden können, schließen die Auswahl der Spender, die Testung der Einzelspenden und der Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker und die Durchführung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Abtrennung von Viren mit ein. Trotzdem sind bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln Infektionskrankheiten durch Übertragung von Erregern – auch bislang unbekannter Natur – nicht völlig auszuschließen.

Diese Maßnahmen werden für umhüllte Viren wie z. B. HIV, HBV und HCV sowie für das nicht umhüllte Virus HAV für wirksam erachtet. Diese Maßnahmen können bei manchen nicht umhüllten Viren, wie z. B. Parvovirus B19 eingeschränkt wirksam sein. Parvovirus B19-Infektionen können bei Schwangeren (foetale Infektion) und Personen mit Immundefekten oder gesteigerter Erythropoese (z. B. haemolytische Anämie) zu schweren Erkrankungen führen.

¹ 1 Internationale Einheit (I.E.) Protein C entspricht der amidolytisch gemessenen Aktivität von Protein C in 1 ml Normalplasma.

Wird ein aus menschlichem Plasma hergestelltes Protein C regelmäßig/wiederholt verabreicht, müssen geeignete Impfungen (Hepatitis A und B) in Betracht gezogen werden.

Im Interesse des Patienten wird dringend empfohlen, jede Verabreichung von CEPROTIN mit Produktnamen und Chargennummer zu dokumentieren um die Verbindung zwischen Patient und Produktcharge herzustellen.

CEPROTIN kann Spuren von Heparin enthalten. Dadurch kann es zu Heparin induzierten allergischen Reaktionen kommen, die mit einem raschen Absinken der Thrombozytenzahl einhergehen (Heparin induzierte Thrombozytopenie, HIT). Bei Patienten mit HIT können Symptome wie arterielle und venöse Thrombose, disseminierte intravasale Gerinnung (DIC), Purpura, Petechien und gastrointestinale Blutungen (Melena) auftreten. Bei Verdacht auf HIT, muss die Thrombozytenzahl unverzüglich bestimmt, und falls erforderlich, die Therapie mit CEPROTIN abgebrochen werden. Die Diagnose einer HIT wird weiters dadurch erschwert, dass die Symptome bereits bei Patienten in der akuten Phase eines schweren kongenitalen Protein C Mangels vorhanden sein können. Patienten mit HIT sollten in Zukunft heparinhaltige Arzneimittel vermeiden.

Bei der klinischen Anwendung von CEPROTIN haben sich verschiedene Blutungsereignisse gezeigt, für die eine begleitende Antikoagulantientherapie (z. B. Heparin) verantwortlich gemacht werden kann. Es kann aber nicht ganz ausgeschlossen werden, dass auch die Verabreichung von CEPROTIN an diesen Blutungsereignissen mitwirkt.

Bei Verabreichung maximaler Tagesdosen kann eine Natriummenge von 200 mg überschritten werden. Dies sollte bei Personen mit kontrollierter natriumarmer Diät bedacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zurzeit sind keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln bekannt.

Bei Patienten, bei denen die Therapie mit oralen Antikoagulantien der Gruppe der Vitamin K Antagonisten (z. B. Warfarin) begonnen wurde, kann eine vorübergehende Hyperkoagulabilität auftreten, bevor der gewünschte antikoagulatorische Effekt auftritt. Dieser vorübergehende Effekt erklärt sich dadurch, dass Protein C, selbst ein Vitamin K abhängiges Plasmaprotein, eine kürzere Halbwertszeit als die meisten Vitamin K abhängigen Proteine (z. B. II, IX und X) hat. Demzufolge wird am Beginn der Behandlung die Aktivität von Protein C schneller herabgesetzt als die der gerinnungsfördernden Faktoren. Daher muss, bei Umstellung auf eine Therapie mit oralen Antikoagulantien, die Protein C Substitution bis zum Erreichen einer stabilen Antikoagulation fortgesetzt werden. Obwohl bei jedem Patienten am Beginn einer oralen Antikoagulationstherapie eine Warfarin-induzierte Hautnekrose auftreten kann, besteht für Personen mit angeborenem Protein C Mangel hierfür ein besonderes Risiko. (Siehe Abschnitt 4.2)

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Obwohl die Anwendung von CEPROTIN bei schwangeren Frauen mit Protein C Mangel kein Sicherheitsrisiko erkennen ließ, liegen für die Anwendung während der Schwangerschaft keine Sicherheitsdaten aus kontrollierten klinischen Studien vor. Weiters gibt es keine Daten zum Übertritt von Protein C in die Muttermilch. Deshalb sollte der Nutzen während der Schwangerschaft und Stillzeit sorgfältig gegen das mögliche Risiko für Mutter und Kind abgewogen werden und das Produkt nur bei Vorliegen einer eindeutigen Indikation verabreicht werden.

Informationen zur Parvovirus B19 Infektion siehe Abschnitt 4.4.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

CEPROTIN hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Wie bei jedem intravenös verabreichten Produkt können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Patienten sollen über frühe Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion, die Angioödem, Brennen und Stechen an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Rötung, Ausschlag, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Blutdruckabfall, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Kribbeln, Erbrechen und Atemnot mit einschließen können, informiert werden. Die Patienten sollten angewiesen werden bei Auftreten dieser Symptome unverzüglich den Arzt zu kontaktieren (siehe Abschnitt 4.4).

Während klinischer Studien mit CEPROTIN wurden bei 3 der 225 eingeschlossenen Patienten insgesamt 6 nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen (ADRs) berichtet. Insgesamt wurde 21.998 Dosen CEPROTIN verabreicht. Die im Zusammenhang stehenden ADRs setzen sich wie folgt zusammen: Erkrankungen des Nervensystems
Schwindelgefühl

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Urtikaria, Pruritus, Ausschlag

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Fieber

Untersuchungen
erhöhtes C-Reaktives Protein

Jede dieser Nebenwirkungen tritt einmal auf. Die Berichte über Fieber und erhöhtes C-Reaktives Protein betreffen dieselbe Person.

Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen kann, mit einer berechneten Nebenwirkungsrate (pro Anzahl der Verabreichungen) von 0,005%, als sehr selten angegeben werden.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung des Arzneimittels berichtet:

Psychiatrische Erkrankungen
Ruhelosigkeit

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Hämatothorax

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
übermäßige Schweißproduktion (Hyperhidrose)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Reaktion an der Injektionsstelle

Untersuchungen
Erhöhung der Körpertemperatur, gesteigerter Bedarf an Katecholaminen zur Stützung des Blutdruckes (wörtliches Zitat: erhöhter Bedarf an Katecholaminen) während des Behandlungszeitraumes.

Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist nicht bekannt.

Wird das Präparat bei Patienten mit schwerem kongenitalem Protein C Mangel verwendet, können sich Antikörper gegen das Protein C bilden.

4.9 Überdosierung

Bisher wurde kein Fall von Überdosierung nach der Gabe von Protein-C-Konzentraten gemeldet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Gruppe Antithrombotika;
ATC Code: B01AD12

Protein C ist ein Vitamin K-abhängiges gerinnungshemmendes Glykoprotein, das in der Leber synthetisiert wird. Es wird durch den Thrombin/Thrombomodulin-Komplex an der Endotheloberfläche in aktives Protein C (APC) umgewandelt. APC ist eine Serinprotease mit starkem gerinnungshemmendem Effekt, insbesondere in Anwesenheit seines Cofaktors Protein S. Die Wirkung von APC beruht auf der Inaktivierung der aktivierten Faktoren V und VIII, wodurch die Bildung von Thrombin vermindert wird. APC wurden auch profibrinolytische Eigenschaften nachgewiesen.

Die intravenöse Verabreichung von CEPROTIN gewährleistet den unmittelbaren jedoch temporären Anstieg von Protein-C-Plasmaspiegeln. Die Substitution von Protein C bei Patienten mit Protein-C-Mangel ermöglicht die Kontrolle oder – bei prophylaktischer Anwendung – die Vorbeugung von thrombotischen Komplikationen.

In den Wirksamkeitsstudien mit CEPROTIN waren 12 Fälle einer Kurzzeitprophylaxe vor Operation bzw. invasiver Therapie und 7 Fälle einer Langzeitprophylaxe eingeschlossen.

Formale klinische Studien wurden weder in der neonatalen noch in der pädiatrischen Patientenpopulation mit schwerem, angeborenem Protein C-Mangel, durchgeführt. Bei diesem Patientengut wurden aber einige kleine retrospektive und prospektive Studien mit anderen klinischen Anwendungsgebieten veröffentlicht. Untersucht wurden die Vorbeugung und Behandlung von Purpura fulminans und thrombotischen Erkrankun-

gen bei insgesamt 14 Patienten im Alter von 2 Tagen bis zum jugendlichen Alter.

Weitere Erfahrung mit CEPROTIN umfasst Fallberichte und eine klinische Studie von insgesamt 69 pädiatrischen Patienten mit erworbenem Protein C Mangel. Es handelt sich dabei um die randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Dosisfindungsstudie in der Indikation erworbener Protein C Mangel aufgrund einer Meningokokken-Sepsis (MAG 112). Diese Berichte weisen auf eine gute Verträglichkeit von CEPROTIN bei Kindern und Säuglingen hin.

Die Dosierungen in o. a. Studien mit insgesamt 83 Patienten zeigen, dass die für Erwachsene geltende Dosierungsrichtlinie auch für Neugeborene und pädiatrische Patienten gültig ist.

In Ausnahmefällen konnten bei Patienten ohne intravenösen Zugang mit einer subkutanen Infusion von 250–350 I.E./kg therapeutische Protein C-Plasmaspiegel erreicht werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

21 asymptomatische Personen mit homozygotem oder doppelt heterozygotem Protein C Mangel wurden für pharmakokinetische Daten untersucht. Die Plasmaaktivität von Protein C wurde mit chromogenem Testsystem bestimmt. Die individuelle Halbwertszeit lag bei 4,4 bis 15,8 Stunden im Kompartiment-Modell und bei 4,9 bis 14,7 in der Nicht-Kompartiment Methode. Die individuelle zunehmende Recovery lag zwischen 0,50 bis 1,76 [(I.E./dl)/(I.I./kg)]. Die Patienten unterschieden sich signifikant in Alter, Körpergewicht und Plasmavolumen.

Bei Patienten mit akuten thrombotischen Erkrankungen, kann sowohl der Anstieg der Protein C-Plasmaspiegel als auch die Halbwertszeit erheblich vermindert sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das im CEPROTIN enthaltene Protein C stellt einen normalen Bestandteil des menschlichen Plasmas dar und wirkt wie endogenes Protein C. Tierexperimentelle Studien zum tumorigenen und mutagenen Potential wurden – insbesondere, da es sich hierbei um heterologe Empfänger handelt – nicht als notwendig angesehen.

Toxizitätsstudien nach einmaliger Anwendung zeigten, dass selbst Dosen, die ein mehrfaches der für die Anwendung am Menschen empfohlenen Dosis pro kg Körpergewicht (10 x) ausmachten, bei Nagetieren keine toxischen Wirkungen zur Folge hatten.

Im Ames-Test hat sich CEPROTIN als nicht mutagen erwiesen.

Toxizitätsstudien nach wiederholter Gabe wurden nicht durchgeführt, da aus Erfahrung mit anderen Blutgerinnungspräparaten diese nur von eingeschränktem Wert sind. Die Unterschiede zwischen der Empfängerspezies und menschlichem Protein C würden unverzüglich zu einer Immunantwort mit Antikörperbildung führen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:
Human Albumin
Natriumchlorid
Natriumcitrat · 2 H₂O

Lösungsmittel:
Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Die gebrauchsfertige Lösung sollte unverzüglich verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

500 I.E. und 1000 I.E.: CEPROTIN Pulver befindet sich in Durchstechflaschen aus neutralem Glas entweder der hydrolytischen Klasse I (500 I.E.) oder der hydrolytischen Klasse II (1000 I.E.). Das Lösungsmittel befindet sich in Durchstechflaschen aus neutralem Glas der hydrolytischen Klasse I. Beide Behältnisse sind mit Butylgummistopfen verschlossen.

Jede Packung enthält darüber hinaus:

- 1 Transfernadel
- 1 Filternadel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das in lyophilisierter Form vorliegende CEPROTIN Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung wird unter Verwendung der sterilen Transfernadel in dem mitgelieferten Lösungsmittel (Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke) gelöst. Die Durchstechflasche wird bis zum vollständigen Auflösen des Pulvers unter leichtem Drehen geschwenkt. Nach Rekonstitution ist die Lösung farblos bis leicht gelb und klar bis leicht opaleszent und im Wesentlichen frei von sichtbaren Partikeln.

Die Lösung wird durch eine sterile Filternadel in die sterile Einwegspritze aufgezogen. Eine eigene, ungebrauchte Filternadel muss zum Aufziehen einer jeden Durchstechflasche gebrauchsfertigen CEPROTINs verwendet werden. Falls Schwebeteilchen in der Lösung sichtbar sind, ist diese zu verwerfen.

Die gebrauchsfertige Lösung sollte unverzüglich intravenös injiziert werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxter AG
Industriestraße 67
A-1221 Wien
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/01/190/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der ersten Zulassung:
16. Juli 2001
Datum der letzten Zulassungsverlängerung:
16. Juli 2006

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2011

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71
10831 Berlin