

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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).

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

Eccipienti con effetti noti:

Questo medicinale contiene 22,5 mg di sodio per flaconcino.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Proteina C umana, polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere liofilizzata 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

γCEPROTIN è indicato per la profilassi e il trattamento della porpora fulminante, della necrosi cutanea indotta dalla cumarina e di eventi trombotici venosi in pazienti con grave deficit congenito di proteina C.

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.

Posologia

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

Trattamento degli episodi acuti e profilassi a breve termine (comprese le procedure invasive):

Deve essere inizialmente raggiunta un'attività della proteina C del 100% (1 UI/ml), 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.

Se la risposta all'iniezione di CEPROTIN è soddisfacente (misurata mediante saggi cromogenici), la somministrazione può essere portata gradualmente a una dose ogni 12 ore assicurando un'attività di base della proteina C > 25% (> 0,25 UI/ml).

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.

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

Profilassi a lungo termine:

Per il trattamento in profilassi a lungo termine, la dose deve essere compresa tra 45 e 60 UI/kg ogni 12 ore. La misurazione dell'attività della proteina C deve essere eseguita per garantire livelli di base pari o superiori al 25%. La dose e la frequenza di infusione devono essere adattate in accordo.

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.

Trattamento in combinazione

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.

All'inizio di un trattamento in combinazione con anticoagulanti (soprattutto antagonisti della vitamina K) e proteina C, i livelli di attività stabile della proteina C devono essere mantenuti superiori a 0,25 UI/ml (cromogenico) prima di iniziare il trattamento anticoagulante. Si raccomanda un attento monitoraggio del rapporto internazionale normalizzato (INR). Nella combinazione di Concentrato di proteina C e anticoagulanti, il livello di base di proteina C deve essere mantenuto al 10% o più.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

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).

Resistenza alla proteina C attivata (APC)

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.

Compromissione renale e/o epatica

La sicurezza e l'efficacia di CEPROTIN nei pazienti con compromissione renale e/o epatica non sono state stabilite. I pazienti affetti da una di queste condizioni devono essere sottoposti ad un accurato monitoraggio.

Modo di somministrazione

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

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità

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.

Inibitori

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.

Agenti trasmissibili

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.

Trombocitopenia indotta da eparina (HIT)

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 (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.

Somministrazione concomitante di preparati anticoagulanti

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.

Sodio

Questo medicinale contiene 22,5 mg di sodio per flaconcino, equivalente all'1,1% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Attualmente non si conoscono interazioni con altri medicinali.

Interazione con gli antagonisti della vitamina K

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 o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

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 frequenza delle reazioni avverse è stata classificata come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

La distribuzione delle ADRs correlate è la seguente:

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

Esperienza post-marketing

Nell'esperienza successiva all'immissione in commercio sono state riportate le seguenti ADR, la cui frequenza è "non nota":

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

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 dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

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

Meccanismo d'azione

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 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.

Efficacia clinica

È stato completato uno studio clinico prospettico multicentrico, in aperto, non randomizzato, in 3 parti, di fase 2/3 in soggetti con grave carenza congenita di proteina C per valutare l'efficacia e la sicurezza del Concentrato di proteina C (studio pivotal 400101). Lo studio ha arruolato 18 soggetti con deficit severo congenito di proteina C definito come livelli di attività di proteina C <20% e con un'età mediana di 5,8 anni (range da 0 a 26 anni). Nel gruppo in profilassi a lungo termine l'età mediana era di 2,8 anni (range da 0 a 22 anni). Un totale di 24 episodi di porpora fulminante (PF), necrosi cutanea indotta dalla cumarina (CISN) e altri eventi tromboembolici vascolari sono stati trattati con CEPROTIN in 11 soggetti. Sono stati analizzati sette cicli di profilassi a breve termine prima dell'intervento chirurgico o dell'inizio della terapia anticoagulante e 8 cicli di profilassi a lungo termine. I risultati di questo studio dimostrano che CEPROTIN è efficace per il trattamento di episodi trombotici acuti e supportano l'uso del CEPROTIN per il trattamento in profilassi antitrombotica sia a breve che a lungo termine.

Un'altra esperienza condotta con CEPROTIN si riferisce a casi e studi clinici relativi ad un totale di 69 pazienti pediatriche 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 87 pazienti, indicano che le linee guida di dosaggio per i pazienti adulti sono valide anche per le popolazioni di pazienti neonatale e pediatrica.

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
Trisodio citrato diidrato
Cloruro di sodio

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. Tenere 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 1.000 UI: CEPROTIN polvere si presenta in flaconi di vetro neutro di tipo idrolitico I (500 UI) o di tipo idrolitico II (1.000 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

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
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

12/2022

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

Ceprothin 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
1 flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente 5 ml
AIC n.: 035389016/E
Classe di rimborsabilità: H
Classificazione ai fini della fornitura: OSP
Prezzo Ex Factory massimo di cessione alle strutture del S.S.N.: € 995,00

✓CEPROTIN è rimborsato dal S.S.N. per le seguenti indicazioni:

- nella porpora fulminante e nella necrosi cutanea indotta dalla cumarina in pazienti con grave deficit congenito di proteina C;
- nella 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.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CEPROTIN 1.000 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 1.000 UI* viene preparato sotto forma di polvere liofilizzata contenente nominalmente 1.000 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).

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

Eccipienti con effetti noti:

Questo medicinale contiene 44,9 mg di sodio per flaconcino.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Proteina C umana, polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere liofilizzata 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 per la profilassi e il trattamento della porpora fulminante, della necrosi cutanea indotta dalla cumarina e di eventi trombotici venosi in pazienti con grave deficit congenito di proteina C.

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.

Posologia

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

Trattamento degli episodi acuti e profilassi a breve termine (comprese le procedure invasive):

Deve essere inizialmente raggiunta un'attività della proteina C del 100% (1 UI/ml), 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.

Se la risposta all'iniezione di CEPROTIN è soddisfacente (misurata mediante saggi cromogenici), la somministrazione può essere ridotta gradualmente a una dose ogni 12 ore assicurando un'attività di base della proteina C > 25% (> 0,25 UI/ml).

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.

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

Profilassi a lungo termine:

Per il trattamento in profilassi a lungo termine, la dose deve essere compresa tra 45 e 60 UI/kg ogni 12 ore. La misurazione dell'attività della proteina C deve essere eseguita per garantire livelli di base pari o superiori al 25%. La dose e la frequenza di infusione devono essere adattate in accordo.

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.

Trattamento in combinazione:

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.

All'inizio di un trattamento in combinazione con anticoagulanti (soprattutto antagonisti della vitamina K) e proteina C, i livelli di attività stabile della proteina C devono essere mantenuti superiori a 0,25 UI/ml (cromogenico) prima di iniziare il trattamento anticoagulante. Si raccomanda un attento monitoraggio del rapporto internazionale normalizzato (INR). Nella combinazione di Concentrato di proteina C e anticoagulanti orali, il livello di base di proteina C deve essere mantenuto al 10% o più.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

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).

Resistenza alla proteina C attivata (APC)

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.

Compromissione renale e/o epatica

La sicurezza e l'efficacia di CEPROTIN nei pazienti con compromissione renale e/o epatica non sono state stabilite. I pazienti affetti da una di queste condizioni devono essere sottoposti ad un accurato monitoraggio.

Modo di somministrazione

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

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità

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.

Inibitori

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.

Agenti trasmissibili

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.

Trombocitopenia indotta da eparina (HIT)

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 (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.

Somministrazione concomitante di preparati anticoagulanti

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.

Sodio

Questo medicinale contiene 44,9 mg di sodio per flaconcino, equivalente al 2,2% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Attualmente non si conoscono interazioni con altri medicinali.

Interazione con gli antagonisti della vitamina K

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 o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

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 frequenza delle reazioni avverse è stata classificata come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

La distribuzione delle ADRs correlate è la seguente:

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

Esperienza post-marketing

Nell'esperienza successiva all'immissione in commercio sono state riportate le seguenti ADR, la cui frequenza è "non nota":

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

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 dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

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

Meccanismo d'azione

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 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.

Efficacia clinica

È stato completato uno studio clinico prospettico multicentrico, in aperto, non randomizzato, in 3 parti, di fase 2/3 in soggetti con grave carenza congenita di proteina C per valutare l'efficacia e la sicurezza del Concentrato di proteina C (studio pivotal 400101). Lo studio ha arruolato 18 soggetti con deficit severo congenito di proteina C definito come livelli di attività di proteina C <20% e con un'età mediana di 5,8 anni (range da 0 a 26 anni). Nel gruppo in profilassi a lungo termine l'età mediana era di 2,8 anni (range da 0 a 22 anni). Un totale di 24 episodi di porpora fulminante (PF), necrosi cutanea indotta dalla cumarina (CISN) e altri eventi tromboembolici vascolari sono stati trattati con CEPROTIN in 11 soggetti. Sono stati analizzati sette cicli di profilassi a breve termine prima dell'intervento chirurgico o dell'inizio della terapia anticoagulante e 8 cicli di profilassi a lungo termine. I risultati di questo studio dimostrano che CEPROTIN è efficace per il trattamento di episodi trombotici acuti e supportano l'uso del CEPROTIN per il trattamento in profilassi antitrombotica sia a breve che a lungo termine.

Un'altra esperienza condotta con CEPROTIN si riferisce a casi e studi clinici relativi ad un totale di 69 pazienti pediatriche 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 87 pazienti, indicano che le linee guida di dosaggio per i pazienti adulti sono valide anche per le popolazioni di pazienti neonatale e pediatrica.

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
Trisodio citrato diidrato
Cloruro di sodio

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. Tenere 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 1.000 UI; CEPROTIN polvere si presenta in flaconi di vetro neutro di tipo idrolitico I (500 UI) o di tipo idrolitico II (1.000 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

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
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

12/2022

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

Ceprothin 1.000 UI polvere e solvente per soluzione
iniettabile 1 flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente 10 ml

AIC n.: 035389028/E

Classe di rimborsabilità: H

Classificazione ai fini della fornitura: OSP

Prezzo Ex Factory massimo di cessione alle strutture del S.S.N.: € 1990,00

7CEPROTIN è rimborsato dal S.S.N. per le seguenti indicazioni:

- nella porpora fulminante e nella necrosi cutanea indotta dalla cumarina in pazienti con grave deficit congenito di proteina C;

- nella 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.