

Ceprothin

R EF**Shire Sweden**

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 500 IE
(Vitt till svagt gult frystorkat pulver)

Antitrombotiskt medel

Aktiv substans:

Protein C

ATC-kod:

B01AD12

Läkemedel från Shire Sweden omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Ceprothin pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 500 IE och
1000 IE

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 09/2018.

Indikationer

CEPROTIN är avsett för purpura fulminans och hudnekros inducerad av vitamin K antagonister hos patienter med allvarlig medfödd

protein C-brist. CEPROTIN är dessutom avsett för korttidsprofylax hos patienter med allvarlig medfödd protein C-brist om ett eller flera av följande villkor uppfylls:

- inför förestående kirurgiskt eller invasivt ingrepp
- under inledande behandling med vitamin K-antagonister (AVK)
- när enbart AVK-behandling inte är tillräcklig
- när AVK-behandling inte är möjlig

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll eller mot musprotein eller heparin, utom för kontroll av livshotande trombotiska komplikationer.

Dosering

Behandling med CEPROTIN bör inledas under övervakning av läkare med erfarenhet av substitutionsterapi med koagulationsfaktorer/inhibitorer där monitorering av protein C-aktivitet är möjlig.

Dosen bör anpassas baserat på laboratorieprover i det enskilda fallet.

En protein C-aktivitet på 100 % bör eftersträvas initialt och aktiviteten bör hållas över nivån 25 % under behandlingens gång.

En initial dos på 60 till 80 IE/kg för bestämning av utbyte och halveringstid är rekommenderat. Mätning av protein C-aktivitet genom kromogen substratmetod rekommenderas för bestämning

av patientens protein C-nivåer i plasma före och under behandling med CEPROTIN.

Doseringen bör baseras på protein C-aktiviteten som bestämts på laboratorium. Vid akut trombotisk process bör laboratorieprover bestämmas var 6:e timme tills dess att patienten är stabiliserad, därefter två gånger dagligen och omedelbart före nästa injektion. Man bör komma ihåg att halveringstiden för protein C kan vara mycket förkortad vid vissa kliniska tillstånd som t.ex. akut trombos med purpura fulminans och hudnekros.

Patienter som behandlas under den akuta fasen av sin sjukdom kan uppvisa mycket mindre höjningar av protein C-aktiviteten. Den stora variationen av individuella svar medför att effekten av CEPROTIN på koagulationsparametrarna bör kontrolleras regelbundet.

Patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion ska övervakas mer noggrant. (se avsnitt "Varningar och försiktighet")

Baserat på den begränsade kliniska erfarenhet av barn som kommer från rapporter och studier på 83 patienter anses doseringsriktlinjerna för vuxna även gälla för neonatala och pediatrika patienter.

I sällsynta och mycket ovanliga fall kunde en subkutan infusion på 250 - 350 IE/kg producera terapeutiska plasmanivåer av protein C hos patienter utan intravenös access.

Om patienten övergår till profylaktisk behandling med peroral antikoagulantia, får protein C-substitutionen inte sättas ut förrän

stabil antikoagulation har uppnåtts (Se avsnitt Interaktioner). Dessutom rekommenderas vid insättande av peroral antikoagulationsbehandling att starta med en låg dos och gradvis justera upp den, i stället för att starta med en standarddos.

För patienter som behandlas profylaktiskt med protein C kan det vara befogat med högre dalnivåer i situationer där en ökad risk för trombos föreligger (t.ex. vid infektion, trauma eller kirurgiska ingrepp).

Hos patienter med **kombinerad** allvarlig medfödd Protein C-brist **och** APC-resistens finns är den kliniska erfarenheten begränsad som stöd för säkerheten och effekten av CEPROTIN.

CEPROTIN ges som intravenös injektion efter upplösning av pulvret till injektionsvätska, i sterilt vatten för injektionsvätskor.

CEPROTIN bör ges med en maximal injektionshastighet på 2 ml/min utom för barn med en kroppsvikt < 10 kg, där injektionshastigheten inte bör överstiga 0,2 ml/kg/min.

Som för alla intravenösa proteinläkemedel finns risk för allergiska överkänslighetsreaktioner. Administrering bör därför ske där livräddande utrustning finns tillgänglig, för den händelse att akuta, livshotande allergiska reaktioner inträffar.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt "Hantering, hållbarhet och förvaring".

Varningar och försiktighet

Eftersom risken för en allergisk överkänslighetsreaktion inte kan uteslutas bör patienterna informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner som utslag, generell urtikaria, tryckkänsla över bröstet, väsande andning, hypotension och anafylaxi. Om dessa symptom uppträder bör läkare kontaktas. Det rekommenderas att omedelbart avbryta behandlingen. I händelse av chock ska gällande riktlinjer för chockbehandling följas.

Man har ingen erfarenhet av behandling av patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion.

Det rekommenderas därför att dessa patienter övervakas mer noggrant.

Om preparatet används av patienter med svår medfödd protein C-brist kan antikroppar mot protein C utvecklas.

Standardåtgärder för att förhindra att infektioner överförs från läkemedel som är tillverkade av humant blod eller plasma inkluderar urval av givare, test av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt att effektiva tillverkningssteg för inaktivering/eliminering av virus är en del av tillverkningsprocessen. Trots detta kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel som tillverkats av humant blod eller plasma ges. Detta gäller även nya, hittills okända virus samt andra patogener.

De åtgärder som vidtagits anses effektiva mot höljeförsedda virus som HIV, HBV och HCV samt det icke-höljeförsedda viruset HAV. Åtgärderna kan vara av begränsat värde mot icke-höljeförsedda virus som parvovirus B19. Parvovirus B19 infektion kan vara

allvarlig för gravida kvinnor (infektion av foster) och för patienter med immunbrist eller ökad produktion av röda blodkroppar (t ex vid hemolytisk anemi).

Lämplig vaccination (hepatit A och B) rekommenderas för patienter som regelbundet/upprepat får plasmaderiverade protein C-preparat.

Det rekommenderas bestämt att varje gång CEPROTIN ges till en patient skall produktnamn och satsnummer noteras för att upprätthålla en koppling mellan patienten och produktens satsnummer.

CEPROTIN kan innehålla spår av heparin. Heparininducerade allergiska reaktioner, som kan ge en snabb nedgång av antalet trombocyter, kan inträffa (heparininducerad trombocytopeni [HIT]). Hos patienter med HIT kan symptom som arteriella och venösa tromboser, disseminerad intravaskulär koagulation (DIC), purpura, petekier och gastrointestinal blödning (melena) uppträda. Om det finns misstanke om HIT bör antalet trombocyter bestämmas omedelbart, och om nödvändigt bör behandlingen med CEPROTIN avbrytas.

Diagnosen HIT försvåras av att dessa symptom även kan förekomma i den akuta fasen hos patienter med svår medfödd protein C-brist. Patienter med HIT bör undvika heparininnehållande läkemedel i framtiden.

I samband med klinisk erfarenhet har flera fall av blödningar observerats. Samtidig behandling med antikoagulantia (t ex heparin) kan ha varit orsaken till dessa blödningar. Det kan dock

inte helt uteslutas att administrering av CEPROTIN bidrog ytterligare till blödningarna.

Mängden natrium i den maximala dygnsdosen kan överstiga 200 mg. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

Interaktioner

Inga interaktioner med andra läkemedel är kända i dag.

Hos patienter som startar behandling med orala antikoagulantia tillhörande gruppen vitamin K-antagonister (t ex warfarin) kan ett tillfälligt hyperkoagulabelt tillstånd inträffa innan den önskade antikoagulerande effekten infinner sig. Detta övergående tillstånd kan förklaras av det faktum att protein C, som också är ett vitamin K-beroende plasmaprotein, har kortare halveringstid än de flesta andra vitamin K-beroende proteiner (t ex II, IX och X). Följaktligen hämmas protein C-aktiviteten snabbare än de övriga prokoagulationsfaktorerna i början av behandlingen. Av denna anledning måste protein C-substitution upprätthållas tills stabil antikoagulation uppnåtts om patienten sätts på orala antikoagulantia.

Warfarin-inducerad hudnekros kan visserligen inträffa hos alla patienter vid initiering av oral antikoagulationsbehandling, men personer med medfödd protein C-brist har särskilt hög risk (se avsnitt Dosering).

Graviditet

Kategori B:2.

Även om CEPROTIN har använts vid behandling av gravida kvinnor med protein C-brist utan tecken på skadliga effekter, har säkerhet för användning vid graviditet inte fastställts i kontrollerade kliniska

prövningar. Ingen information finns om utsöndring av protein C i mjölk. Behandlingsvinsten med CEPROTIN under graviditet och amning måste därför vägas mot risken för mor och barn, och bör endast användas om starkt behov föreligger.

Se avsnitt "Varningar och försiktighet" för information om infektion med parvovirus B19.

Amning

Grupp IVa.

Ingen information finns om utsöndring av protein C i mjölk. Behandlingsvinsten med CEPROTIN under amning måste därför vägas mot risken för mor och barn, och bör endast användas om starkt behov föreligger.

Trafik

CEPROTIN har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Liksom för alla läkemedel som ges intravenöst kan allergiska överkänslighetsreaktioner uppkomma. Patienterna bör informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner som kan ge angioödem, brännande och stickande känsla vid injektionsstället, frossbrytningar, rodnad, utslag, pruritus, generaliserad urtikaria, huvudvärk, nässelfeber, hypotension, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, tryck över bröstet, öronsus, kräkning och andningssvårigheter. Patienterna bör informeras om att omedelbart kontakta sin läkare om dessa symptom uppkommer (se avsnitt "Varningar och försiktighet").

I kliniska studier med CEPROTIN rapporterades totalt 3 icke-allvarliga biverkningar (ADRs) hos 1 av 67 inkluderade patienter (utslag och pruritus (grupperade som överkänslighet) och yrsel). Totalt har CEPROTIN givits 6 375 gånger. Fördelningen av de relaterade biverkningarna (ADRs) är följande:

Klassificering av organsystem	Biverkningar	Föredragen term	Frekvenskategori genom infusioner ^a
Immunsystemet	Överkänslighet	Utslag	Sällsynta
		Pruritus	Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Yrsel	Sällsynta

^a CIOMS frekvenskategorier: mycket vanliga ($\geq 10\%$); vanliga ($\geq 1\% - < 10\%$), mindre vanliga ($\geq 0,1\% - < 1\%$), sällsynta ($\geq 0,01\% - < 0,1\%$), mycket sällsynta ($< 0,01\%$).

Följande biverkningar har rapporterats efter att produkten satts på marknaden:

Psykiska störningar
rastlöshet.

Hud och subkutan vävnad
hyperhidros.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället
reaktion vid injektionsstället.

Det finns ingen känd frekvens för dessa biverkningar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Inga symptom på överdosering av CEPROTIN har rapporterats.

Farmakodynamik

Protein C är ett vitamin K-beroende antikoagulant glykoprotein som syntetiseras i levern. Det omvandlas av trombin/trombomodulinkomplex på endotelets yta till aktiverat protein C (APC). APC är ett serinproteas med potent antikoagulerande effekt, särskilt i närvaro av sin cofaktor protein S. APC utövar effekt genom inaktivering av de aktiva formerna av faktor V och VIII, vilket leder till en minskning av trombinbildningen. APC har också visats ha profibrinolytiska effekter.

Intravenös administrering av CEPROTIN ger en omedelbar men tillfällig ökning av protein C-nivåer i plasma. Substitution av protein C hos patienter med protein C-brist motverkar, eller – om det ges profylaktiskt – förebygger trombotiska komplikationer.

Tolv fall av korttidsbehandling före kirurgiskt ingrepp och sju fall av långtidsterapi inkluderades i effektstudierna.

Inga formella kliniska studier på vare sig den pediatrika eller neonatala populationen med allvarlig, medfödd protein C-brist har gjorts. Däremot har flera små, retrospektiva och prospektiva studier som undersöker andra kliniska områden publicerats om denna population. Indikationen var prevention och behandling av purpura fulminans och trombotisk sjukdom och inbegrep 14 deltagare från 2 dagars ålder upp till ungdomar.

Annan erfarenhet av CEPROTIN täcker fallrapporter och en klinisk studie på totalt 69 pediatrika patienter med förvärvad protein C-brist. Studien är en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad doseringsstudie med indikationen förvärvad protein C-brist på grund av meningokockinducerad sepsis (IMAG 112). Rapporterna antyder att CEPROTIN tolereras väl hos barn och spädbarn.

Doseringen för ovan nämnda studier, vilka täcker 83 patienter, indikerar att doseringsriktlinjerna för vuxna också gäller för den neonatala och pediatrika patientpopulationen.

I sällsynta och mycket ovanliga fall kunde en subkutan infusion på 250-350 IE/kg producera terapeutiska plasmanivåer av protein C hos patienter utan intravenös access.

Farmakokinetik

Hos 21 asymtomatiska patienter med homozygot eller dubbel heterozygot protein C-brist undersöktes farmakokinetiska data. Protein C-aktiviteten i plasma mättes med kromogen metod. Den

individuella halveringstiden varierade från 4,4 till 15,8 timmar bestämd med en modellberoende analys och från 4,9 till 14,7 timmar bestämd med modell-oberoende analys. Individuellt utbyte varierade från 0,50 till 1,76 [(IE/dl)/(IE/kg)]. Patienterna skilde sig avsevärt i fråga om ålder, kroppsvikt och plasmavolym.

Hos patienter med akut trombotisk sjukdom kan ökningen av såväl protein C-nivåer i plasma som halveringstid vara avsevärt reducerad.

Prekliniska uppgifter

Den aktiva substansen i CEPROTIN består av endogent protein C i human plasma. Därför anses inte experimentella studier avseende tumörframkallande eller mutagena effekter – särskilt hos heterologa arter – nödvändiga.

Endostoxicitetstestning visade att doser flera gånger högre än rekommenderad dosering för människa per kilogram kroppsvikt (10-dubbelt) inte gav toxiska effekter hos gnagare.

CEPROTIN har visats icke-mutagent vid utfört Ames test.

Upprepad dostoxicitetstestning har inte utförts, eftersom denna enligt tidigare erfarenheter med koagulationsläkemedel har visats ha begränsat värde. Immunreaktion med antikropps bildning mot det humana proteinet förväntas hos försöksdjuren.

Innehåll

Protein C från human plasma renat av monoklonala antikroppar från mus. CEPROTIN 500 resp 1000 IE* är ett pulver innehållande nominellt 500 resp. 1000 IE humant protein C per injektionsflaska. Efter upplösning i 5 resp. 10 ml sterilt vatten för injektionsvätskor

innehåller produkten cirka 100 IE/ml humant protein C. Styrkan (IE) bestäms med en kromogen substratmetod mot Världshälsoorganisationens (WHO) internationella standard. *Pulver:* Humant albumin, natriumklorid: 44 resp 88 mg/injektionsflaska, natriumcitrat · 2 H₂O, 22 resp 44 mg/injektionsflaska.

Spädningsvätska: Sterilt vatten för injektionsvätskor.

* En internationell enhet (IE) protein C motsvarar den amidolytiskt uppmätta aktiviteten av protein C i 1 ml normal plasma.

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Den färdigberedda lösningen bör användas omedelbart. Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förpackningsinformation

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 500 IE Vitt till svagt gult frystorkat pulver

500 IE injektionsflaska (fri prissättning), EF

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 1000 IE Vitt till svagt gult frystorkat pulver

1000 IE injektionsflaska (fri prissättning), EF