

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CEPROTIN 500 IU IV enjeksiyonluk çözelti için liyofilize toz içeren flakon

Steril, Apirojen

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon kuru toz, insan plazmasından elde edilmiş ve fare monoklonal antikolarıyla saflaştırılmış 500 IU* (nominal olarak) protein C içerir.

5 mL steril enjeksiyonluk suyla çözüldüğünde yaklaşık 100 IU/mL insan protein C içerir.

Ürünün potensi (IU) Dünya Sağlık Örgütü (WHO) uluslararası standartına göre yapılan bir kromojenik substrat yöntemiyle belirlenmiştir.

* Bir IU (Uluslararası Ünite; *International Unit*) protein C, 1 mL normal plazmada amidolitik olarak ölçülen protein C miktarına karşılık gelir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür: 8.8 mg/mL

Trisodyum sitrat dihidrat: 4.4 mg/mL

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon için kuru toz ve çözücü.

Beyaz veya krem rengi kuru toz ya da kolay ufalanabilen katı madde.

Sulandırıldıktan sonra oluşan çözeltinin pH'sı 6.7 ile 7.3 arasındadır ve ozmolalitesi 240 mosmol/kg'ın üzerindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CEPROTIN, ağır konjenital protein C eksikliği bulunan hastalarda ortaya çıkan purpura fulminans ve kumarine bağlı deri nekrozunun tedavisinde endikedir.

CEPROTIN aşağıdakilerden bir ya da birkaçının bulunduğu ağır konjenital protein C eksikliği hastalarında kısa süreli profilaktik kullanım için de endikedir:

- Yakın zamanda invazif tedavi ya da cerrahi girişim uygulanacaksa
- Kumarin tedavisine başlarken
- Tek başına kumarin tedavisinin yetersiz kaldığı durumda
- Kumarin tedavisi uygun değilse

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, koagülasyon faktörleri/inhibitörleri ile yerine koyma tedavisi konusunda uzman bir hekim tarafından, protein C aktivitesinin izlenmesinin mümkün olduğu bir merkezde başlatılmalıdır.

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Uygulanacak doz laboratuvar değerlendirmesi sonucuna göre her bir hasta için bireysel olarak belirlenmelidir.

Tedavinin başlangıcında %100 protein C aktivitesi sağlanmalı ve tedavi boyunca aktivite %25'in üzerinde olacak şekilde tutulmalıdır.

İlacın kanda ulaşılan düzeyleri ve yarılanma ömrünün belirlenebilmesi için başlangıçta 60-80 IU/kg'lık bir doz önerilir.

CEPROTIN ile tedaviye başlamadan önce ve tedavi süresince hastanın plazma protein C düzeylerinin belirlenmesi için kromojenik substrat yöntemleriyle protein C aktivitesinin ölçümü önerilir.

Uygulanacak doz, protein C aktivitesinin laboratuvar ölçümüne göre belirlenmelidir. Akut trombotik bir olayda hastanın durumu stabil hale gelene kadar bu testlerin 6 saatte bir, ondan sonra günde iki defa ve enjeksiyondan hemen önce gerçekleştirilmesi gerekir. Protein C'nin yarılanma ömrünün akut tromboz, purpura fulminans ve kumarine bağlı deri nekrozu gibi klinik durumlarda önemli şekilde kısalabileceği akılda tutulmalıdır.

Hastalıklarının akut fazı için tedavi uygulanan hastalarda protein C aktivitesinde çok daha az oranda artış ortaya çıkabilir. Bireysel yanıtlar arasında büyük farklılıklar olabilmesi, CEPROTIN'in koagülasyon parametreleri üzerinde etkisinin düzenli olarak kontrol edilmesini gerekli kılar.

Seyrek olarak ve istisnai vakalarda, intravenöz uygulama olanağı olmayan hastalarda 250-350 IU/kg'lık subkütan infüzyonla plazmada terapötik protein C düzeyleri elde edilebilmiştir.

Oral antikoagülanlarla devamlı profilaksiye geçilen hastalarda, protein C replasmanı ancak stabil antikoagülasyon sağlandığında sonlandırılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5). Ayrıca, oral antikoagülanlarla tedaviye başlanırken, standart bir yükleme dozu yerine düşük bir dozla başlanarak, dozun aşamalı olarak artırılması önerilir.

Profilaktik olarak protein C uygulanan hastalarda tromboz riskinin arttığı bir durumun (örneğin enfeksiyon, travma veya cerrahi girişim) varlığında, çukur plazma düzeyleri daha yüksek tutulabilir.

Kombine ağır konjenital protein C eksikliği ve APC (Aktive Protein C) direnci olan hastalarda CEPROTIN'in etkililiğini ve güvenli kullanımını destekleyen klinik veriler kısıtlıdır.

Uygulama şekli:

CEPROTIN kuru toz, steril enjeksiyonluk su ile sulandırıldıktan sonra intravenöz enjeksiyon yoluyla uygulanır.

Uygulama hızı:

CEPROTIN vücut ağırlığı 10 kg'dan az olan çocuklar dışında dakikada maksimum 2 mL hızında uygulanmalıdır. Vücut ağırlığı 10 kg'dan az olan çocuklarda maksimum uygulama hızı 0.2 mL/kg/dakika olmalıdır.

İntravenöz yoldan uygulanan herhangi bir protein ürünüde olduğu gibi alerjik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir. Akut ve yaşamı tehdit edebilecek yapıda alerjik semptomlar oluşabileceğinden, uygulama yaşam destek olanakları bulunan bir merkezde gerçekleştirilmelidir.

Uygulamadan önce ilaçların sulandırılarak kullanıma hazır hale getirilmesiyle ilgili bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği olan hastaların daha yakından monitorizasyonu gerekir (Bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklardaki 83 hastayı içeren çalışmalar ve bildirimlerden elde edilen sınırlı klinik deneyime göre erişkinler için geçerli dozaj önerileri yenidoğan ve pediyatrik popülasyon için de geçerlidir (Bkz. Bölüm 5.1).

Geriatrik popülasyon:

Hiçbir veri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Yaşamı tehdit eden trombotik komplikasyonların kontrolü dışında ürüne, bileşenlerinden herhangi birine, fare proteinlerine veya heparine karşı aşırı duyarlılığı bulunan hastalarda kullanımı kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İnsan kanı ya da plazmasından hazırlanan tıbbi ürünlerin kullanımından kaynaklanan enfeksiyonların önlenmesi için alınan standart önlemler arasında, donörlerin seçimi, bireysel bağışların ve plazma havuzlarının belirli enfeksiyon belirteçleri için taranması ile virüslerin inaktivasyonu/uzaklaştırılması için etkili üretim basamaklarının uygulanması yer almaktadır. Buna rağmen insan kanı ya da plazmasından hazırlanan tıbbi ürünler uygulandığında, enfeksiyon ajanlarının bulaşma olasılığı tam olarak ortadan kaldırılamayabilir. Bu durum henüz bilinmeyen ya da yeni ortaya çıkan virüsler ve diğer hastalık etkenleri için de geçerlidir.

Alınan önlemlerin HIV, HBC, HCV gibi zarflı virüslerle HAV gibi zarfsız virüslere karşı etkili olduğu düşünülmektedir. Alınan önlemlerin parvovirüs B19 gibi bazı zarfsız virüsleri uzaklaştırmak ya da inaktive etmek için etkisi ise kısıtlıdır. Parvovirus B19 virüsü gebe kadınlar (fetusda enfeksiyona neden olabilmektedir), immün yetmezliği bulunan hastalar veya artmış eritrosit döngüsü olan hastaları (örn. orak hücreli anemi ya da hemolitik anemi durumu) ciddi şekilde etkileyebilmektedir.

İnsan plazması kaynaklı protein C ürünlerini düzenli/tekrarlayan şekilde alan hastalarda uygun aşılama (Hepatit A ve B'ye karşı) düşünülmelidir.

Hasta ile ürünün partisi arasındaki izi sürdürebilmek açısından CEPROTIN'in her kullanımından sonra ürünün adı ve parti numarasının kaydedilmesi önemle önerilmektedir.

Alerjik tipte bir aşırı duyarlılık reaksiyonu gözardı edilemeyeceğinden hastalar, aralarında ürtiker, yaygın ürtiker, göğüste sıkışma hissi, hırıltılı solunum, hipotansiyon ve anafilaksin de bulunduğu aşırı duyarlılık reaksiyonlarının erken belirtileri konusunda bilgilendirilmelidir. Hastalara, bu belirtiler görülür görülmez hemen hekimlerine başvurmaları söylenmelidir. Uygulamaya da hemen son verilmesi önerilir.

Şok gelişmesi durumunda, mevcut şok tedavisi ilkelerine uyularak tedavi edilmelidir.

CEPROTIN ile böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği olan hastaların tedavisinde herhangi bir deneyim bulunmadığından bu tür hastaların daha yakından monitorizasyonu gerekir.

CEPROTIN eser miktarda heparin içerebilir. Trombosit sayısında hızlı bir azalmayla birlikte olan heparine bağlı alerjik reaksiyonlar (heparine bağlı trombositopeni; *heparin induced thrombocytopenia* [HIT]) gözlenebilir. HIT gelişen hastalarda arteriyel ve venöz tromboz, yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC), purpura, peteşi ve gastrointestinal kanama (melena) gibi semptomlar görülebilir. HIT geliştiğinden kuşkulandıığında hemen trombosit sayımı yapılmalı ve gerekirse CEPROTIN uygulamasına son verilmelidir. Bu semptomlar ağır herediter protein C eksikliği olan hastaların akut dönemlerinde de görülebildiğinden olası bir HIT durumunun tanımlanması zordur. HIT gelişen hastalar ileride heparin kullanımından kaçınılmalıdır.

Klinik deneyim sırasında kanama atağı gözlenen birkaç vaka gözlenmiştir. Bu kanama ataklarından birlikte kullanılan antikoagülan ilaçlar (heparin gibi) sorumlu olabilir. Buna rağmen CEPROTIN uygulamasının bu kanama ataklarına katkısı tümüyle gözardı edilemez.

Bu tıbbi ürünün maksimum günlük dozunun içerdiği sodyum miktarı 200 mg'ı aşabilir Bu durum kontrollü sodyum diyeti almakta olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünler ile bilinen bir etkileşimi bulunmamaktadır.

Tedavisine K vitamini antagonistleri sınıfından (örn. varfarin) oral antikoagülanlarla başlanmış hastalarda arzulanan antikoagülan etki ortaya çıkmadan geçici bir hiperkoagülabilité durumu oluşabilir. Bu geçici etki, kendisi de K vitamini bağımlı bir plazma proteini olan protein C'nin yarılanma süresinin, diğer K vitamini bağımlı plazma proteinlerinin (yani faktör II, IX ve X) yarılanma süresinden daha kısa olmasıyla açıklanabilir. Bunun sonrasında tedavinin başlangıç fazında protein C aktivitesi, diğer prokoagülan faktörlerden daha hızlı olarak baskılanmaktadır. Bu nedenle hastanın tedavisine oral antikoagülanlarla devam edilecekse, stabil bir antikoagülasyon sağlanana kadar protein C replasmanına devam edilmelidir.

Oral antikoagülan tedavi uygulanan her hastada varfarine bağlı deri nekrozu oluşabilmesine rağmen, herediter protein C eksikliği olan bireyler özellikle risk altındadır (Bkz. Bölüm 4.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Bilinen herhangi bir etkisi yoktur.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, gebelik / ve-veya / embriyonal / fetal gelişim / ve-veya / doğum / ve-veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

CEPROTIN protein C eksikliği olan gebe kadınlarda güvenli bir şekilde kullanılmış olmasına rağmen insanlarda gebelik döneminde kullanımdaki güvenilirliği kontrollü klinik çalışmalarla kanıtlanmamıştır. Bu nedenle reçetelemeden önce her bir gebe ve doğacak bebek için risk ve faydaları karşılaştırılmalı ve ancak çok gerekliyse kullanılmalıdır.

Parvovirüs B19 enfeksiyonu hakkında bilgi için Bölüm 4.4'e bakınız.

Laktasyon dönemi

Protein C'nin süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu nedenle emziren annelere reçetelemeden önce bebek için risk ve faydaları karşılaştırılmalı ve ancak çok gerekliyse kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilitite

CEPROTIN ile hayvan üreme çalışmaları yapılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CEPROTIN'in araç ve makine kullanımı üzerine bir etkisi bulunmaz.

4.8. İstenmeyen etkiler

İntravenöz yoldan uygulanan herhangi bir protein ürünüde olduğu gibi, alerjik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir. Hastalar aralarında anjiyoödem, enjeksiyon uygulanan yerde yanma ve batma hissi, titreme, yüzde ve boyunda kızarma, deri döküntüsü, yaygın ürtiker, baş ağrısı, hipotansiyon, letarji, bulantı, huzursuzluk, taşikardi, göğüste sıkışma hissi, karıncalanma, kusma ve hırıltılı solunumun da bulunduğu aşırı duyarlılık reaksiyonlarının erken belirtileri konusunda bilgilendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

CEPROTIN ile gerçekleştirilen klinik araştırmalar sırasında, çalışmaya dahil edilen 225 hastanın üçünde toplam 6 adet ciddi olmayan advers ilaç reaksiyonu bildirilmiştir. Toplam 21,988 CEPROTIN uygulaması yapılmıştır.

Klinik araştırmalarda görülen advers ilaç reaksiyonları aşağıda listelenmiştir (listelenen bu advers ilaç reaksiyonlarının her biri bir kez görülmüştür):

Advers ilaç reaksiyonlarının sıklık sınıflandırması şu şekildedir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek, izole raporlar dahil ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Baş dönmesi / sersemlik hali

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: Ürtiker
Kaşıntı
Döküntü

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok seyrek: Yüksek ateş

Araştırmalar

Çok seyrek: C-reaktif protein düzeylerinde yükselme

Pazarlama sonrası bildirilen advers ilaç reaksiyonları ise aşağıda gösterilmektedir:

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Huzursuzluk / yerinde duramama

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Hemotoraks

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Hiperhidrozis

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Enjeksiyon yerinde reaksiyon

Araştırmalar

Bilinmiyor: Vücut sıcaklığında artış

Kan basıncını desteklemek için katekolamin gereksiniminde artış

Preparat ağır herediter protein C eksikliği olan hastalarda kullanıldığında protein C'yi inhibe eden antikor gelişimi görülebilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

CEPROTIN'le doz aşımına ilişkin bildirilen bir semptom bulunmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik Grubu: Antitrombotik grup

ATC kodu: B01AD12

Protein C karaciğerde sentezlenen K vitamini bağımlı bir antikoagülan glikoproteindir. Endotel yüzeyinde trombin/trombomodulin-kompleksi tarafından aktif protein C'ye (APC) dönüştürülür. APC, özellikle kofaktörü olan protein S varlığında güçlü antikoagülan etkileri olan bir serin proteazdır. APC etkisini faktör V ve faktör VIII'in aktif formlarını inaktive ederek ve bu şekilde trombin oluşumunu azaltarak gösterir. APC'nin profibrinolitik özellikleri olduğu da gösterilmiştir.

CEPROTIN'in intravenöz uygulamasıyla protein C düzeylerinde hızlı ancak geçici bir yükselme sağlanır. Protein C eksikliği olan hastalarda uygulanan protein C replasmanının

trombotik komplikasyonları kontrol altına alması veya - profilaktik olarak verildiğinde - önlemesi beklenir.

Etkililik analizlerine 12 cerrahi ya da invazif girişim öncesi kısa süreli profilaksi dönemi ile 7 farklı uzun süreli profilaksi dönemi dahil edilmiştir.

Ağır konjenital protein C eksikliği olan pediatrik ve yenidoğan hasta grubunda gerçekleştirilmiş klinik çalışmalar mevcut değildir. Ancak bu popülasyonda diğer klinik kullanım alanlarını araştıran birkaç küçük retrospektif ve prospektif çalışma yayınlanmıştır. Çalışmalardan bir tanesinde 2 günden fazla adölesan çağa kadar olan 14 pediatrik hastada purpura fulminans ve trombotik hastalığın tedavisi ve profilaksisi endikasyonunda kullanılmıştır.

CEPROTIN ile diğer klinik deneyimler arasında, kazanılmış protein C eksikliği olan toplam 69 pediatrik hastayla ilgili vaka bildirimleri ve bir klinik çalışma bulunmaktadır. Çalışma meningokok sepsisine bağlı gelişen protein C eksikliğinde randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir doz belirleme çalışmasıdır (IMAG 112). Raporlar CEPROTIN'in çocuk ve infantlarda iyi tolere edildiğini ortaya koymaktadır.

Yukarıdaki bu 83 hastayı içeren çalışmalardan elde edilen veriler, erişkinler için geçerli dozaj önerilerinin yenidoğan ve pediatrik popülasyon için de geçerli olduğuna işaret etmektedir.

Seyrek olarak ve istisnai vakalarda, intravenöz uygulama olanağı olmayan hastalarda 250-350 IU/kg'lık subkütan infüzyonla plazmada terapötik protein C düzeyleri elde edilebilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

CEPROTIN bileşimindeki Protein C, normalde insanlarda bulunan doğal bir protein olduğundan farmakokinetik özellikleri de vücuttaki doğal olarak bulunan Protein C ile aynıdır. Farmakokinetik veriler homozigot veya çift heterozigot protein C eksikliği olan 21 asemptomatik kişide değerlendirilmiştir.

Emilim:

İntravenöz yoldan uygulandığından eksik Emilim, ilk geçiş etkisi veya besinlerle birlikte alınmasının bir etkisi bulunmamaktadır.

Dağılım:

Plazmadaki Protein C, endotel yüzeyinde bulunan trombin/trombomodulin-kompleksi tarafından aktif protein C'ye (APC) dönüştürüldüğünden dokulara geçişi bulunmaz.

CEPROTIN'in yarılanma süresi ve *in vitro* recovery (geri-kazanımı) ile ilgili veriler 3 çalışmadan elde edilmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen farmakokinetik bilgiler şunlardır:

	Çalışma 1	Çalışma 2	Çalışma 3
--	-----------	-----------	-----------

Yarılanma süresi (saat)	1.1 - 9.7 (kompartman modeliyle)	4.4 - 15.8 (kompartman modeliyle)	Çalışılmadı
	1.4 - 10.5 (non-kompartman modeliyle)	4.9 - 14.7 (non-kompartman modeliyle)	
Medyan yarılanma süresi (saat)	5.6 (kompartman modeliyle)	9.9 (kompartman modeliyle)	Çalışılmadı
	6.0 (non-kompartman modeliyle)	10.0 (non-kompartman modeliyle)	
Terminal yarılanma süresi (saat)	Çalışılmadı	Çalışılmadı	7.8 - 15.1 (medyan 12.1)
<i>In vitro</i> recovery (%)	11.4 - 87.1 (medyan 41.4)	25.9 - 83.2 (medyan 66.8)	Çalışılmadı

Tüm çalışmalar incelendiğinde çocuklarda yarılanma süresinin daha yaşlı deneklere göre kısa olduğu; protein C klerensinin ise daha hızlı olduğu bulunmuştur. Çalışmalarda mevcut hastalığın durumuna göre de hastalardaki farmakokinetik verilerin değişkenlik gösterdiği bulunmuştur. Örneğin bir çalışmada bulunan yarılanma süresi ve *in vivo* recovery düzeylerinin, karşılaştırılan diğer iki çalışmada bulunanlardan daha düşük olması bu çalışmada yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) ve mikrovasküler tromboza bağlı yoğun tüketimle ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Farmakokinetik veriler hastalığın akut fazında koagülasyonun aktivasyon derecesi ve tromboz ve/veya deri nekrozunun yaygınlığına göre değişmektedir; akut trombozlu hastalarda hem protein C'nin plazma düzeylerindeki yükselme, hem de yarılanma süresi ve *in vivo* recovery hatırı sayılır bir şekilde azalmıştır.

Bu bulgulara göre dozun her zaman için bireyselleştirilmesi gerekmektedir. Doz, kişiden kişiye değişkenlik gösterebilen yaş, klinik durum ve mevcut plazma protein C düzeylerine göre bireysel olarak ayarlanmalıdır. Ek olarak farmakokinetik verilerdeki bu geniş bireysel farklılıklar protein C konsantrasyonunun tedavi sırasında koagülasyon parametreleri üzerindeki etkilerinin düzenli olarak kontrol edilmesini de gerekli kılmaktadır.

Özet olarak bireysel yarılanma ömürleri kompartman modeliyle 4.4 ile 15.8 saat arasında, non kompartman modeliyle de 4.9 ile 14.7 saat arasında değişkenlik gösterir. Bireysel artımlı geri-kazanımlar ise 0.50'dan 1.76'ya [(IU/dL)/(IU/kg)] değişmiştir.

Biyotransformasyon:

Endotel yüzeyinde trombin/trombomodulin-kompleksi tarafından aktif protein C'ye dönüştürülür.

Eliminasyon:

Güçlü antikoagülan etkileri olan bir serin proteaz olan aktif protein C plazmada faktör V ve faktör VIII'in aktif formlarını inaktive ederek etkisini gösterir ve elimine olur.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

Bu konuda herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Akut trombotik hastalığı bulunan hastalarda, protein C'nin plazma düzeylerindeki yükselme ve yarılanma ömrü önemli derecede azalabilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

CEPROTIN'in bileşimindeki protein C insan plazmasının normalde de bulunan bir bileşenidir ve endojen protein C gibi etki gösterir. Bu nedenle karsinojen tümörojen ya da mutajenik etkileri -özellikle heterolog türlerde- araştıran deneysel çalışmaların yapılmasına gerek duyulmamıştır.

Tek doz toksisite çalışmalarında, insanlarda vücut ağırlığı başına önerilen dozun birkaç kat üzerinde (10 kat) uygulanmasının kemirgenlerde toksik etkiyle sonuçlanmadığı görülmüştür.

Uygulanan Ames testinde CEPROTIN mutajen potansiyel göstermemiştir.

Daha önce koagülasyon preparatlarıyla gerçekleştirilen çalışmaların değeri kısıtlı olduğundan, tekrarlayan doz toksisite çalışmaları yapılmamıştır. Böyle bir çalışmada preparatın uygulanacağı türlerle, insan protein C'si arasındaki farklılıklar nedeniyle kaçınılmaz şekilde antikor oluşumunun olduğu bir bağışıklık yanıtı oluşacaktır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kuru toz

İnsan albumini

Sodyum klorür

Trisodyum sitrat dihidrat

Hidroklorik asit

Sodyum hidroksit

Çözücü

Steril enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları olmadığından bu ilaç başka ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

Sulandırılarak kullanıma hazır hale getirilmiş çözelti hemen kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında 2 - 8°C'de saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır. Işıktan korumak amacıyla karton dış ambalajı içerisinde saklanmalıdır.

Sulandırılarak kullanıma hazır hale getirilmiş ilacın saklanması için bkz. Bölüm 6.3.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

CEPROTIN kuru toz Tip I hidrolitik camdan flakonlar içinde sunulmaktadır.

Çözücü Tip I nötral hidrolitik camdan flakonlar içinde sunulmaktadır.

Flakonlar, flor-reçine kaplı bütül kauçuk tıpa ile kapalıdır.

Her bir ambalaj içeriğinde ayrıca aşağıdakiler bulunur:

- 1 adet transfer iğnesi
- 1 adet filtreli iğne

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

CEPROTIN kuru tozu sulandırmak için yalnızca ambalajında bulunan çözücüyü (steril enjeksiyonluk su) ve steril transfer iğnesini kullanınız. Flakonu tüm toz içeriği çözünene kadar yavaşça çalkalayınız. Sulandırıldıktan sonra oluşan çözelti renksiz ya da hafif sarı renkli ve berrak ya da hafif bulanık görünümündedir ve esas olarak gözle görülen partikül içermez.

Sulandırılarak kullanıma hazır hale getirilen çözelti steril filtreli iğne kullanılarak steril tek kullanımlık bir enjektöre çekilir. Her bir CEPROTIN flakonu içindeki çözeltiyi enjektöre çekmek için daha önce kullanılmamış ayrı bir filtreli iğne kullanılmalıdır. Partikül içeren çözeltiler kullanılmamalıdır.

Sulandırılarak kullanıma hazır hale getirilmiş çözelti hemen intravenöz enjeksiyonla kullanılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Eczacıbaşı Baxalta Sağlık Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş. Sarıyer/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ