

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CEPROTIN 500 UI/5 ml, poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Protéine C provenant de plasma humain purifié par des anticorps monoclonaux de souris. CEPROTIN 500 UI* est une poudre contenant nominalelement 500 UI par flacon. Le produit reconstitué avec 5 ml d'eau stérile pour préparations injectables contient approximativement 100 UI/ml de protéine C humaine.

L'activité (UI) est déterminée par une méthode avec substrat chromogénique par rapport au standard international de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).

* Une Unité internationale (UI) de protéine C correspond à l'activité amidolytique de la protéine C mesurée dans 1 ml de plasma normal.

Excipients à effet notoire :

Ce médicament contient 22,5 mg de sodium par flacon.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Protéine C humaine, poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre ou solide friable lyophilisé(e) de couleur blanche ou crème. Après reconstitution, le pH de la solution est compris entre 6,7 et 7,3 et son osmolarité est au moins égale à 240 mosmol/kg.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

CEPROTIN est indiqué pour la prophylaxie et le traitement des purpura fulminans, des nécroses cutanées induites par la coumarine et des événements thrombotiques veineux chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par CEPROTIN doit être instauré sous la responsabilité d'un médecin expert des traitements substitutifs par des facteurs ou des inhibiteurs de la coagulation et lorsque le contrôle de l'activité de la protéine C est réalisable.

Posologie

La posologie doit être adaptée en fonction des résultats des dosages pour chaque patient.

Traitement des épisodes aigus et prophylaxie à court terme (y compris procédures invasives)

Une activité en protéine C de 100 % (1 UI/ml) doit être atteinte initialement, puis l'activité doit se maintenir au-dessus de 25 % durant tout le traitement.

Une dose initiale de 60 à 80 UI/kg est conseillée pour déterminer la récupération et la demi-vie. Il est recommandé de mesurer l'activité en protéine C par la méthode chromogénique pour déterminer la concentration plasmatique en protéine C du patient avant et pendant le traitement par CEPROTIN.

La posologie doit être basée sur les résultats du dosage de l'activité en protéine C. Dans le cas d'une thrombose aiguë, ce dosage doit être réalisé toutes les six heures jusqu'à ce que le taux se soit stabilisé, puis deux fois par jour et toujours immédiatement avant l'injection suivante. Il faut garder en mémoire que la demi-vie de la protéine C peut être fortement diminuée dans certains états pathologiques tels qu'une thrombose aiguë avec purpura fulminans et nécrose cutanée.

Si la réponse à l'injection de CEPROTIN est satisfaisante (mesurée par les dosages chromogéniques), la posologie peut être progressivement réduite à une administration toutes les 12 heures, en assurant une activité minimale de la protéine C > 25 % (> 0,25 UI/ml).

Les patients traités durant la phase aiguë de leur maladie peuvent montrer une augmentation plus faible de l'activité de la protéine C. La grande variation des réponses individuelles nécessite que les effets de CEPROTIN sur les paramètres de la coagulation soient vérifiés régulièrement.

Chez les patients recevant une administration prophylactique de protéine C, des taux minimaux plus élevés peuvent être justifiés dans les cas d'un risque élevé de thromboses (tels qu'infection, traumatisme ou intervention chirurgicale).

Prophylaxie à long terme :

Pour le traitement prophylactique à long terme, une dose de 45 à 60 UI/kg toutes les 12 heures est recommandée. L'activité de la protéine C doit être mesurée afin de garantir des taux minimaux de 25 % ou plus. La dose et la fréquence des perfusions doivent être ajustées en conséquence.

Dans des cas rares et exceptionnels, une perfusion sous-cutanée de 250-350 UI/kg a permis d'obtenir un taux plasmatique thérapeutique en protéine C chez des patients sans accès par voie intraveineuse.

Traitement en association

Si le patient est mis sous traitement par des anticoagulants oraux en prophylaxie permanente, le traitement substitutif par la protéine C ne doit être arrêté que lorsqu'une anticoagulation stable est obtenue (voir rubrique 4.5). En outre, lors de l'initiation du traitement par des anticoagulants oraux, il est recommandé de commencer par une dose faible et de l'ajuster progressivement, plutôt que d'utiliser une dose de charge standard.

Au début d'un traitement en association avec des anticoagulants (en particulier des antagonistes de la vitamine K) avec la protéine C, des niveaux d'activité stables de la protéine C supérieurs à 0,25 UI/ml (selon les dosages chromogéniques) doivent être maintenus avant de commencer l'anticoagulation. Une surveillance rapprochée de l'INR (*International Normalized Ratio*) est recommandée. Dans l'association du concentré de protéine C et des anticoagulants, le maintien d'un taux minimal de protéine C de 10 % ou plus est recommandé.

Populations particulières

Population pédiatrique

Étant donné l'expérience clinique limitée chez les enfants, issue des rapports et des études regroupant 83 patients, les recommandations posologiques pour les sujets adultes sont considérées comme applicables aux patients nouveau-nés et pédiatriques (voir rubrique 5.1).

Résistance à la protéine C activée (PCA)

Chez les patients avec un déficit congénital sévère en protéine C **associé** à une résistance à la PCA, les données cliniques permettant d'établir la sécurité et l'efficacité de CEPROTIN sont limitées.

Insuffisance rénale et/ou hépatique

La sécurité et l'efficacité de CEPROTIN chez les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique n'ont pas été établies. Les patients présentant l'une de ces affections doivent être surveillés plus attentivement.

Mode d'administration

CEPROTIN est administré par injection intraveineuse après reconstitution de la poudre pour solution injectable avec l'eau stérile pour préparations injectables.

CEPROTIN doit être administré avec un débit d'injection maximal de 2 ml par minute, sauf chez les enfants pesant moins de 10 kg, pour qui le débit d'injection ne doit pas dépasser 0,2 ml/kg/min.

Comme avec tout produit protéique intraveineux, des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles. Dans le cas où des symptômes allergiques de nature aiguë et menaçant la vie pourraient survenir, l'administration doit être faite à proximité d'un appareil d'assistance respiratoire.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou aux protéines de souris ou à l'héparine, sauf lors du traitement de complications thrombotiques mettant en jeu le pronostic vital.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Hypersensibilité

Le risque de réaction d'hypersensibilité de type allergique ne pouvant être exclu, les patients doivent être informés des signes précoces de réaction d'hypersensibilité : urticaire, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie. Si ces symptômes surviennent, les patients doivent en informer leur médecin. Il est conseillé d'interrompre immédiatement l'utilisation de ce produit.

En cas de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc doit être instauré.

Inhibiteurs

Si la préparation est utilisée chez les patients atteints d'un déficit congénital sévère en protéine C, des anticorps inhibiteurs de la protéine C peuvent se développer.

Agents transmissibles

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection des donneurs, la recherche de marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les pools de plasma et l'inclusion dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces contre les virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC et pour le virus non enveloppé VHA.

Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis de virus non enveloppés tels que le parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut être grave chez les femmes enceintes (infection fœtale) et chez les sujets immunodéprimés ou présentant une augmentation de la production de globules rouges (par ex. anémie hémolytique).

Les patients recevant régulièrement des médicaments dérivés du sang ou de plasma humain doivent être vaccinés de façon appropriée (contre l'hépatite A et l'hépatite B).

Thrombopénie induite par l'héparine (TIH)

CEPROTIN peut contenir des traces d'héparine. Des réactions allergiques induites par l'héparine, éventuellement associées à une diminution rapide du nombre de thrombocytes, peuvent être observées (TIH). Chez les patients atteints de TIH, des complications telles que thrombose veineuse et artérielle, coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), purpura, pétéchies et saignements gastro-intestinaux (méléna), peuvent apparaître. Si une TIH est suspectée, le nombre de thrombocytes doit être déterminé immédiatement et, si nécessaire, le traitement avec CEPROTIN doit être interrompu. L'identification de la TIH est compliquée par le fait que ces symptômes peuvent déjà être présents dans la phase aiguë chez les patients atteints de déficit congénital en protéine C. Les patients atteints de TIH devraient éviter, par la suite, d'utiliser des médicaments contenant de l'héparine.

Utilisation concomitante d'un médicament anticoagulant

Au cours d'un essai clinique, plusieurs épisodes de saignement ont été observés. L'utilisation concomitante d'un médicament anticoagulant (tel que l'héparine) peut être responsable de ces épisodes de saignement. Cependant, il ne peut pas être complètement exclu que l'administration de CEPROTIN n'ait pas contribué à ces épisodes de saignement.

Sodium

Ce médicament contient 22,5 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 1,1 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'est connue à ce jour.

Interaction avec les antagonistes de la vitamine K

Chez les patients commençant un traitement par anticoagulants oraux de la classe des antagonistes de la vitamine K (warfarine par ex.), un état d'hypercoagulabilité transitoire peut apparaître avant que l'effet anticoagulant recherché soit apparent. Cet effet transitoire peut s'expliquer par le fait que la protéine C, elle-même protéine plasmatique vitamine K-dépendante, a une demi-vie plus courte que la plupart des protéines vitamine K-dépendantes (II, IX et X). Par conséquent, dans la phase initiale du traitement, l'activité de la protéine C est plus rapidement diminuée que celle des facteurs de coagulation. C'est pourquoi, si le patient est mis sous anticoagulants oraux, le traitement substitutif par la protéine C doit être poursuivi jusqu'à stabilisation de l'anticoagulation. Bien que des nécroses cutanées induites par la warfarine puissent apparaître chez tout patient lors de l'instauration d'un traitement par anticoagulants oraux, les sujets atteints de déficit congénital en protéine C sont plus particulièrement à risque (voir rubrique 4.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Bien que CEPROTIN ait été utilisé de façon sûre dans le traitement de femmes enceintes atteintes d'un déficit en protéine C, son innocuité chez la femme enceinte n'a pas été établie au cours d'essais cliniques contrôlés. De plus, aucune information sur l'excrétion de protéine C dans le lait n'est disponible. De ce fait, le rapport bénéfice/risque de CEPROTIN chez les femmes au cours de la grossesse et de l'allaitement doit être évalué pour la mère et l'enfant. CEPROTIN ne doit être utilisé qu'en cas d'absolue nécessité.

Pour plus d'informations sur l'infection par le parvovirus B19, voir rubrique 4.4.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

CEPROTIN n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Comme avec tout produit administré par voie intraveineuse, des réactions allergiques de type hypersensibilité sont possibles. Les patients doivent être informés des signes précoces de réactions d'hypersensibilité, tels que : œdème de Quincke, brûlures et démangeaisons au point d'injection, frissons, rougeurs, rash, prurit, urticaire généralisée, céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements et respiration sifflante. Il faut recommander aux patients de contacter immédiatement leur médecin si ces symptômes apparaissent (voir rubrique 4.4).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Au cours des études cliniques menées sur CEPROTIN, un total de 3 effets indésirables non graves ont été rapportés chez 1 des 67 patients inclus (rash et prurit (classés en hypersensibilité), et étourdissement). Au total, 6 375 administrations de CEPROTIN ont été effectuées.

Les fréquences ont été évaluées selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

La distribution des effets indésirables relatifs est la suivante :

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirable	Terme préférentiel	Catégorie de fréquence par perfusions
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Rash	Rare
		Prurit	Rare
Affections du système nerveux	Étourdissement	Étourdissement	Rare

Expérience post-commercialisation

Après la mise sur le marché, les effets indésirables suivants ont été rapportés et la fréquence de ces effets indésirables est indéterminée :

Affections psychiatriques : agitation

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : hyperhidrose

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : réaction au site de l'injection

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage suite à l'administration de CEPROTIN n'a été rapporté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : autres antithrombotiques ; Code ATC : B01AD12

Mécanisme d'action

La protéine C est une glycoprotéine anticoagulante vitamine K-dépendante qui est synthétisée dans le foie. Elle est convertie par le complexe thrombine/thrombomoduline sur la surface endothéliale en PCA. La PCA est une sérine-protéase présentant des effets anticoagulants particulièrement puissants en présence de son cofacteur protéique S. La PCA exerce son effet par l'inactivation des formes activées des facteurs V et VIII aboutissant à une diminution de la formation de thrombine. Il a été également montré que la PCA avait une activité profibrinolytique.

L'administration intraveineuse de CEPROTIN entraîne une augmentation immédiate, mais temporaire, du taux plasmatique de protéine C. Le traitement substitutif par la protéine C chez les patients atteints d'un déficit en protéine C permet le contrôle ou - s'il s'agit d'un traitement prophylactique - la prévention des complications thrombotiques.

Efficacité clinique

Une étude clinique prospective, multicentrique, en ouvert, non randomisée, en trois parties, de phase II/III, menée auprès de patients atteints d'un déficit congénital sévère en protéine C et évaluant l'efficacité et la sécurité du concentré de protéine C, a été achevée (étude pivot 400101). Cette étude a inclus 18 patients atteints d'un déficit congénital sévère en protéine C défini par un taux d'activité de protéine C < 20 % et avec un âge médian de 5,8 ans (intervalle de 0 à 26 ans). Dans le groupe recevant une prophylaxie à long terme, l'âge médian était de 2,8 ans (intervalle de 0 à 22 ans). Un total de 24 épisodes de purpura fulminans (PF), de nécrose cutanée induite par la coumarine (*coumarin-induced skin necrosis*, CISON) et d'autres événements thromboemboliques vasculaires ont été traités par CEPROTIN chez 11 patients. Sept traitements de prophylaxie à court terme en amont de la chirurgie ou de l'initiation d'un traitement par anticoagulants et 8 traitements de prophylaxie à long terme ont été évalués. Les résultats de cette étude démontrent que CEPROTIN est efficace pour le traitement des épisodes thrombotiques aigus et soutiennent l'utilisation de CEPROTIN à la fois pour la prophylaxie thromboembolique à court terme et à long terme.

D'autres informations sur CEPROTIN proviennent des cas rapportés et d'une étude clinique couvrant un total de 69 patients pédiatriques avec un déficit acquis en protéine C. L'étude clinique est une étude de dose, randomisée, en double aveugle contre placebo, dans l'indication de déficit acquis en protéine C dû à une infection méningococcique (IMAG 112). Les rapports suggèrent que CEPROTIN est bien toléré chez les enfants et les nourrissons.

Les posologies utilisées lors des études mentionnées ci-dessus et couvrant 87 patients indiquent que les recommandations posologiques pour les adultes sont également valables pour les populations pédiatriques et néonatales.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Des études pharmacocinétiques réalisées sur 21 patients présentant un déficit en protéine C homozygote ou double hétérozygote ont montré que les demi-vies individuelles variaient de 4,4 à 15,8 heures dans un modèle compartimental, et de 4,9 à 14,7 dans un modèle non compartimental. L'activité plasmatique de la protéine C était mesurée par dosage chromogénique. La récupération individuelle incrémentée variait de 0,50 à 1,76 [(UI/dl)/(UI/kg)]. Les patients différaient significativement en âge, poids corporel et volume plasmatique.

Chez les patients atteints de maladie thrombotique aiguë, à la fois l'augmentation incrémentée des taux plasmatiques de la protéine C et sa demi-vie peuvent être considérablement réduites.

5.3 Données de sécurité préclinique

La protéine C contenue dans CEPROTIN est un constituant normal du plasma humain et agit comme la protéine C endogène. De ce fait, on a considéré que des études expérimentales sur l'effet cancérogène ou mutagène - en particulier chez les espèces hétérologues - n'étaient pas nécessaires.

Une étude de toxicité aiguë a montré que même des doses égales à plusieurs fois la dose recommandée (10 fois) chez l'homme par kilogramme de poids corporel n'engendrent pas d'effets toxiques chez les rongeurs.

Le test d'AMES réalisé prouve que CEPROTIN n'a pas de potentiel mutagène.

Des études de toxicité répétées n'ont pas été réalisées. En effet, il a été démontré lors d'expériences précédentes avec des facteurs de coagulation, qu'elles étaient de valeur limitée. L'administration de protéine C exogène résultera inévitablement au développement d'anticorps.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Albumine humaine
Citrates trisodique dihydraté
Chlorure de sodium

Solvant

Eau stérile pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans
La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

500 UI et 1.000 UI : La poudre de CEPROTIN est contenue dans des flacons en verre neutre hydrolytique de type I (500 UI) ou hydrolytique de type II (1.000 UI).

Le solvant est contenu dans des flacons en verre neutre hydrolytique de type I. Les flacons de poudre et de solvant sont munis de bouchons en caoutchouc butyl.

Chaque emballage contient également :

- une aiguille de transfert
- une aiguille filtre

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Reconstituer la poudre pour solution injectable de CEPROTIN avec le solvant fourni (eau stérile pour préparations injectables) en utilisant l'aiguille de transfert stérile. Agiter doucement par rotations le flacon jusqu'à dissolution complète de la poudre. Après reconstitution, la solution est incolore à légèrement jaune et limpide à légèrement opalescente et exempte de toute particule visible.

La solution est prélevée à l'aide de l'aiguille filtre stérile dans une seringue stérile à usage unique. Une aiguille filtre neuve doit être utilisée pour prélever chaque flacon de CEPROTIN reconstitué. Éliminer la solution en cas de présence des particules en suspension.

La solution reconstituée doit être utilisée par voie intraveineuse immédiatement après reconstitution.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienne
Autriche

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/190/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 juillet 2001
Date de dernier renouvellement : 16 juillet 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CEPROTIN 1.000 UI/10 ml, poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Protéine C provenant de plasma humain purifié par des anticorps monoclonaux de souris. CEPROTIN 1.000 UI* est une poudre contenant nominalement 1.000 UI par flacon. Le produit reconstitué avec 10 ml d'eau stérile pour préparations injectables, contient approximativement 100 UI/ml de protéine C humaine.

L'activité (UI) est déterminée par une méthode avec substrat chromogénique par rapport au standard international de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).

* Une Unité internationale (UI) de protéine C correspond à l'activité amidolytique de la protéine C mesurée dans 1 ml de plasma normal.

Excipients à effet notoire :

Ce médicament contient 44,9 mg de sodium par flacon.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Protéine C humaine, poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre ou solide friable lyophilisé(e) de couleur blanche ou crème. Après reconstitution, le pH de la solution est compris entre 6,7 et 7,3 et son osmolarité est au moins égale à 240 mosmol/kg.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

CEPROTIN est indiqué pour la prophylaxie et le traitement des purpura fulminans, des nécroses cutanées induites par la coumarine et des événements thrombotiques veineux chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par CEPROTIN doit être instauré sous la responsabilité d'un médecin expert des traitements substitutifs par des facteurs ou des inhibiteurs de la coagulation et lorsque le contrôle de l'activité de la protéine C est réalisable.

Posologie

La posologie doit être adaptée en fonction des résultats des dosages pour chaque patient.

Traitement des épisodes aigus et prophylaxie à court terme (y compris procédures invasives)

Une activité en protéine C de 100 % (1 UI/ml) doit être atteinte initialement puis l'activité doit se maintenir au-dessus de 25 % durant tout le traitement.

Une dose initiale de 60 à 80 UI/kg est conseillée pour déterminer la récupération et la demi-vie. Il est recommandé de mesurer l'activité en protéine C par la méthode chromogénique pour déterminer la concentration plasmatique en protéine C du patient avant et pendant le traitement par CEPROTIN.

La posologie doit être basée sur les résultats du dosage de l'activité en protéine C. Dans le cas d'une thrombose aiguë, ce dosage doit être réalisé toutes les six heures jusqu'à ce que le taux se soit stabilisé, puis deux fois par jour et toujours immédiatement avant l'injection suivante. Il faut garder en mémoire que la demi-vie de la protéine C peut être fortement diminuée dans certains états pathologiques tels qu'une thrombose aiguë avec purpura fulminans et nécrose cutanée.

Si la réponse à l'injection de CEPROTIN est satisfaisante (mesurée par les dosages chromogéniques), la posologie peut être progressivement réduite à une administration toutes les 12 heures, en assurant une activité minimale de la protéine C > 25 % (> 0,25 UI/ml).

Les patients traités durant la phase aiguë de leur maladie peuvent montrer une augmentation plus faible de l'activité de la protéine C. La grande variation des réponses individuelles nécessite que les effets de CEPROTIN sur les paramètres de la coagulation soient vérifiés régulièrement.

Chez les patients recevant une administration prophylactique de protéine C, des taux minimaux plus élevés peuvent être justifiés dans les cas d'un risque élevé de thromboses (tels qu'infection, traumatisme ou intervention chirurgicale).

Prophylaxie à long terme

Pour le traitement prophylactique à long terme, une dose de 45 à 60 UI/kg toutes les 12 heures est recommandée. L'activité de la protéine C doit être mesurée afin de garantir des taux minimaux de 25 % ou plus. La dose et la fréquence des perfusions doivent être ajustées en conséquence.

Dans des cas rares et exceptionnels, une perfusion sous-cutanée de 250-350 UI/kg a permis d'obtenir un taux plasmatique thérapeutique en protéine C chez des patients sans accès par voie intraveineuse.

Traitement en association

Si le patient est mis sous traitement par des anticoagulants oraux en prophylaxie permanente, le traitement substitutif par la protéine C ne doit être arrêté que lorsqu'une anticoagulation stable est obtenue (voir rubrique 4.5). En outre, lors de l'initiation du traitement par des anticoagulants oraux, il est recommandé de commencer par une dose faible et de l'ajuster progressivement, plutôt que d'utiliser une dose de charge standard.

Au début d'un traitement en association avec des anticoagulants (en particulier des antagonistes de la vitamine K) avec la protéine C, des niveaux d'activité stables de la protéine C supérieurs à 0,25 UI/ml (selon les dosages chromogéniques) doivent être maintenus avant de commencer l'anticoagulation. Une surveillance rapprochée de l'INR (*International Normalized Ratio*) est recommandée. Dans l'association du concentré de protéine C et des anticoagulants, le maintien d'un taux minimal de protéine C de 10 % ou plus est recommandé.

Populations particulières

Population pédiatrique

Étant donné l'expérience clinique limitée chez les enfants, issue des rapports et des études regroupant 83 patients, les recommandations posologiques pour les sujets adultes sont considérées comme applicables aux patients nouveau-nés et pédiatriques (voir rubrique 5.1).

Résistance à la protéine C activée (PCA)

Chez les patients avec un déficit congénital sévère en protéine C **associé** à une résistance à la PCA, les données cliniques permettant d'établir la sécurité et l'efficacité de CEPROTIN sont limitées.

Insuffisance rénale et/ou hépatique

La sécurité et l'efficacité de CEPROTIN chez les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique n'ont pas été établies. Les patients présentant l'une de ces affections doivent être surveillés plus attentivement.

Mode d'administration

CEPROTIN est administré par injection intraveineuse après reconstitution de la poudre pour solution injectable avec l'eau stérile pour préparations injectables.

CEPROTIN doit être administré avec un débit d'injection maximal de 2 ml par minute, sauf chez les enfants pesant moins de 10 kg, pour qui le débit d'injection ne doit pas dépasser 0,2 ml/kg/min.

Comme avec tout produit protéique intraveineux, des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles. Dans le cas où des symptômes allergiques de nature aiguë et menaçant la vie pourraient survenir, l'administration doit être faite à proximité d'un appareil d'assistance respiratoire.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou aux protéines de souris ou à l'héparine, sauf lors du traitement de complications thrombotiques mettant en jeu le pronostic vital.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Hypersensibilité

Le risque de réaction d'hypersensibilité de type allergique ne pouvant être exclu, les patients doivent être informés des signes précoces de réaction d'hypersensibilité : urticaire, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie. Si ces symptômes surviennent, les patients doivent en informer leur médecin. Il est conseillé d'interrompre immédiatement l'utilisation de ce produit.

En cas de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc doit être instauré.

Inhibiteurs

Si la préparation est utilisée chez les patients atteints d'un déficit congénital sévère en protéine C, des anticorps inhibiteurs de la protéine C peuvent se développer.

Agents transmissibles

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection des donneurs, la recherche de marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les pools de plasma et l'inclusion dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces contre les virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC et pour le virus non enveloppé VHA. Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis de virus non enveloppés tels que le parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut être grave chez les femmes enceintes (infection fœtale) et chez les sujets immunodéprimés ou présentant une augmentation de la production de globules rouges (par ex. anémie hémolytique).

Les patients recevant régulièrement des médicaments dérivés du sang ou de plasma humain doivent être vaccinés de façon appropriée (contre l'hépatite A et l'hépatite B).

Thrombopénie induite par l'héparine (TIH)

CEPROTIN peut contenir des traces d'héparine. Des réactions allergiques induites par l'héparine, éventuellement associées à une diminution rapide du nombre de thrombocytes, peuvent être observées (TIH). Chez les patients atteints de TIH, des complications telles que thrombose veineuse et artérielle, coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), purpura, pétéchies et saignements gastro-intestinaux (méléna) peuvent apparaître. Si une TIH est suspectée, le nombre de thrombocytes doit être déterminé immédiatement et, si nécessaire, le traitement avec CEPROTIN doit être interrompu. L'identification de la TIH est compliquée par le fait que ces symptômes peuvent déjà être présents dans la phase aiguë chez les patients atteints de déficit congénital en protéine C. Les patients atteints de TIH devraient éviter, par la suite, d'utiliser des médicaments contenant de l'héparine.

Utilisation concomitante d'un médicament anticoagulant

Au cours d'un essai clinique, plusieurs épisodes de saignement ont été observés. L'utilisation concomitante d'un médicament anticoagulant (tel que l'héparine) peut être responsable de ces épisodes de saignement. Cependant, il ne peut pas être complètement exclu que l'administration de CEPROTIN n'ait pas contribué à ces épisodes de saignement.

Sodium

Ce médicament contient 44,9 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 2,2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'est connue à ce jour.

Interaction avec les antagonistes de la vitamine K

Chez les patients commençant un traitement par anticoagulants oraux de la classe des antagonistes de la vitamine K (warfarine par ex.), un état d'hypercoagulabilité transitoire peut apparaître avant que l'effet anticoagulant recherché soit apparent. Cet effet transitoire peut s'expliquer par le fait que la protéine C, elle-même protéine plasmatique vitamine K-dépendante, a une demi-vie plus courte que la plupart des protéines vitamine K-dépendantes (II, IX et X). Par conséquent, dans la phase initiale du traitement, l'activité de la protéine C est plus rapidement diminuée que celle des facteurs de coagulation. C'est pourquoi, si le patient est mis sous anticoagulants oraux, le traitement substitutif par la protéine C doit être poursuivi jusqu'à stabilisation de l'anticoagulation. Bien que des nécroses cutanées induites par la warfarine puissent apparaître chez tout patient lors de l'instauration d'un traitement par anticoagulants oraux, les sujets atteints de déficit congénital en protéine C sont plus particulièrement à risque (voir rubrique 4.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Bien que CEPROTIN ait été utilisé de façon sûre dans le traitement de femmes enceintes atteintes d'un déficit en protéine C, son innocuité chez la femme enceinte n'a pas été établie au cours d'essais cliniques contrôlés. De plus, aucune information sur l'excrétion de protéine C dans le lait n'est

disponible. De ce fait, le rapport bénéfice/risque de CEPROTIN chez les femmes au cours de la grossesse et de l'allaitement doit être évalué pour la mère et l'enfant. CEPROTIN ne doit être utilisé qu'en cas d'absolue nécessité.

Pour plus d'informations sur l'infection par le parvovirus B19, voir rubrique 4.4.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

CEPROTIN n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Comme avec tout produit administré par voie intraveineuse, des réactions allergiques de type hypersensibilité sont possibles. Les patients doivent être informés des signes précoces de réactions d'hypersensibilité, tels que : œdème de Quincke, brûlures et démangeaisons au point d'injection, frissons, rougeurs, rash, prurit, urticaire généralisée, céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements et respiration sifflante. Il faut recommander aux patients de contacter immédiatement leur médecin si ces symptômes apparaissent (voir rubrique 4.4).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Au cours des études cliniques menées sur CEPROTIN, un total de 3 effets indésirables non graves ont été rapportés chez 1 des 67 patients inclus (rash et prurit (classés en hypersensibilité), et étourdissement). Au total, 6 375 administrations de CEPROTIN ont été effectuées.

Les fréquences ont été évaluées selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

La distribution des effets indésirables relatifs est la suivante :

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirable	Terme préférentiel	Catégorie de fréquence par perfusions
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Rash	Rare
		Prurit	Rare
Affections du système nerveux	Étourdissement	Étourdissement	Rare

Expérience post-commercialisation

Après la mise sur le marché, les effets indésirables suivants ont été rapportés et la fréquence de ces effets indésirables est indéterminée :

Affections psychiatriques : agitation

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : hyperhidrose

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : réaction au site de l'injection

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage suite à l'administration de CEPROTIN n'a été rapporté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : autres antithrombotiques ; Code ATC : B01AD12

Mécanisme d'action

La protéine C est une glycoprotéine anticoagulante vitamine K-dépendante qui est synthétisée dans le foie. Elle est convertie par le complexe thrombine/thrombomoduline sur la surface endothéliale en PCA. La PCA est une sérine-protéase présentant des effets anticoagulants particulièrement puissants en présence de son cofacteur protéique S. La PCA exerce son effet par l'inactivation des formes activées des facteurs V et VIII aboutissant à une diminution de la formation de thrombine. Il a été également montré que la PCA avait une activité profibrinolytique.

L'administration intraveineuse de CEPROTIN entraîne une augmentation immédiate, mais temporaire, du taux plasmatique de protéine C. Le traitement substitutif par la protéine C chez les patients atteints d'un déficit en protéine C permet le contrôle ou - s'il s'agit d'un traitement prophylactique - la prévention des complications thrombotiques.

Efficacité clinique

Une étude clinique prospective, multicentrique, en ouvert, non randomisée, en trois parties, de phase II/III, menée auprès de patients atteints d'un déficit congénital sévère en protéine C et évaluant l'efficacité et la sécurité du concentré de protéine C, a été achevée (étude pivot 400101). Cette étude a inclus 18 patients atteints d'un déficit congénital sévère en protéine C défini par un taux d'activité de protéine C < 20 % et avec un âge médian de 5,8 ans (intervalle de 0 à 26 ans). Dans le groupe recevant une prophylaxie à long terme, l'âge médian était de 2,8 ans (intervalle de 0 à 22 ans). Un total de 24 épisodes de purpura fulminans (PF), de nécrose cutanée induite par la coumarine (*coumarin-induced skin necrosis*, CISN) et d'autres événements thromboemboliques vasculaires ont été traités par CEPROTIN chez 11 patients. Sept traitements de prophylaxie à court terme en amont de la chirurgie ou de l'initiation d'un traitement par anticoagulants et 8 traitements de prophylaxie à long terme ont été évalués. Les résultats de cette étude démontrent que CEPROTIN est efficace pour le traitement des épisodes thrombotiques aigus et soutiennent l'utilisation de CEPROTIN à la fois pour la prophylaxie thromboembolique à court terme et à long terme.

D'autres informations sur CEPROTIN proviennent des cas rapportés et d'une étude clinique couvrant un total de 69 patients pédiatriques avec un déficit acquis en protéine C. L'étude clinique est une étude de dose, randomisée, en double aveugle contre placebo, dans l'indication de déficit acquis en protéine C dû à une infection méningococcique (IMAG 112). Les rapports suggèrent que CEPROTIN est bien toléré chez les enfants et les nourrissons.

Les posologies utilisées lors des études mentionnées ci-dessus et couvrant 87 patients indiquent que les recommandations posologiques pour les adultes sont également valables pour les populations pédiatriques et néonatales.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Des études pharmacocinétiques réalisées sur 21 patients présentant un déficit en protéine C homozygote ou double hétérozygote ont montré que les demi-vies individuelles variaient de 4,4 à 15,8 heures dans un modèle compartimental, et de 4,9 à 14,7 dans un modèle non compartimental. L'activité plasmatique de la protéine C était mesurée par dosage chromogénique. La récupération individuelle incrémentée variait de 0,50 à 1,76 [(UI/dl)/(UI/kg)]. Les patients différaient significativement en âge, poids corporel et volume plasmatique.

Chez les patients atteints de maladie thrombotique aiguë, à la fois l'augmentation incrémentée des taux plasmatiques de la protéine C et sa demi-vie peuvent être considérablement réduites.

5.3 Données de sécurité préclinique

La protéine C contenue dans CEPROTIN est un constituant normal du plasma humain et agit comme la protéine C endogène. De ce fait, on a considéré que des études expérimentales sur l'effet cancérogène ou mutagène - en particulier chez les espèces hétérologues - n'étaient pas nécessaires.

Une étude de toxicité aiguë a montré que même des doses égales à plusieurs fois la dose recommandée (10 fois) chez l'homme par kilogramme de poids corporel n'engendrent pas d'effets toxiques chez les rongeurs.

Le test d'AMES réalisé prouve que CEPROTIN n'a pas de potentiel mutagène.

Des études de toxicité répétées n'ont pas été réalisées. En effet, il a été démontré lors d'expériences précédentes avec des facteurs de coagulation qu'elles étaient de valeur limitée. L'administration de protéine C exogène résultera inévitablement au développement d'anticorps.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Albumine humaine
Citrates trisodique dihydraté
Chlorure de sodium

Solvant

Eau stérile pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans

La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

500 UI et 1.000 UI : La poudre de CEPROTIN est contenue dans des flacons en verre neutre hydrolytique de type I (500 UI) ou hydrolytique de type II (1.000 UI).

Le solvant est contenu dans des flacons en verre neutre hydrolytique de type I. Les flacons de poudre et de solvant sont munis de bouchons en caoutchouc butyl.

Chaque emballage contient également :

- une aiguille de transfert
- une aiguille filtre

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Reconstituer la poudre pour solution injectable de CEPROTIN avec le solvant fourni (eau stérile pour préparations injectables) en utilisant l'aiguille de transfert stérile. Agiter doucement par rotations le flacon jusqu'à dissolution complète de la poudre. Après reconstitution, la solution est incolore à légèrement jaune et limpide à légèrement opalescente et exempte de toute particule visible.

La solution est prélevée à l'aide de l'aiguille filtre stérile dans une seringue stérile à usage unique. Une aiguille filtre neuve doit être utilisée pour prélever chaque flacon de CEPROTIN reconstitué. Éliminer la solution en cas de présence des particules en suspension.

La solution reconstituée doit être utilisée par voie intraveineuse immédiatement après reconstitution.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienne
Autriche

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/190/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 juillet 2001
Date de dernier renouvellement : 16 juillet 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DU/DES PRINCIPE(S) ACTIF(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DU (DES) PRINCIPE(S) ACTIF(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) du (des) principe(s) actif(s) d'origine biologique

Takeda Manufacturing Austria AG
Benatzkygasse 2-6
1221 Vienne
Autriche

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienne
Autriche

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

- **Libération officielle des lots**

Conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'État ou un laboratoire désigné à cet effet.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des PSURs pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil

bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

CEPROTIN 500 UI,
Poudre et solvant pour solution injectable
protéine C humaine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Après reconstitution comme recommandé, un flacon contient 100 UI de protéine C humaine par ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Albumine humaine, citrate trisodique dihydraté et chlorure de sodium

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Contenu :
Poudre et solvant pour solution injectable
Une aiguille de transfert et une aiguille filtre

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Manufacturing Austria AG
1221 Vienne
Autriche

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/190/0001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ceprothin 500

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

CEPROTIN 500 UI
Poudre pour solution injectable
protéine C humaine
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Après reconstitution comme recommandé, un flacon contient 100 UI de protéine C humaine par ml.

6. AUTRES

EAU POUR PRÉPARATIONS INJECTABLES

5 ml d'eau stérile pour préparations injectables

DATE DE PÉREMPTION

EXP

NUMÉRO DU LOT

Lot N°

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

CEPROTIN 1.000 UI
Poudre et solvant pour solution injectable
protéine C humaine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Après reconstitution comme recommandé, un flacon contient 100 UI de protéine C humaine par ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Albumine humaine, citrate trisodique dihydraté et chlorure de sodium

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Contenu :
Poudre et solvant pour solution injectable
Une aiguille de transfert et une aiguille filtre

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Manufacturing Austria AG
1221 Vienne
Autriche

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/190/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ceprothin 1.000

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

CEPROTIN 1.000 UI
Poudre pour solution injectable
protéine C humaine
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Après reconstitution comme recommandé, un flacon contient 100 UI de protéine C humaine par ml.

6. AUTRES

EAU POUR PRÉPARATIONS INJECTABLES

10 ml d'eau stérile pour préparations injectables

DATE DE PÉREMPTION

EXP

NUMÉRO DU LOT

Lot N°

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

CEPROTIN 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable protéine C humaine

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que CEPROTIN et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser CEPROTIN
3. Comment utiliser CEPROTIN
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver CEPROTIN
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que CEPROTIN et dans quel cas est-il utilisé

CEPROTIN appartient à la classe des médicaments appelés antithrombotiques. Ce médicament contient de la protéine C, protéine naturelle produite dans le foie et présente dans le sang. La protéine C joue un rôle majeur dans la prévention de la formation excessive de caillot et ainsi prévient et/ou traite la thrombose intravasculaire.

CEPROTIN est utilisé dans le traitement et la prévention des lésions cutanées d'origines thrombotiques et hémorragiques (appelée purpura fulminans) chez les patients atteints de déficits congénitaux sévères en protéine C. CEPROTIN peut être utilisé pour le traitement et la prévention d'une complication rare du traitement par un fluidifiant du sang (traitement anticoagulant appelé coumarine) pouvant résulter en des lésions cutanées sévères (nécrose). En outre, CEPROTIN peut être utilisé dans le traitement des caillots sanguins (événements thrombotiques veineux).

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser CEPROTIN

N'utilisez jamais CEPROTIN

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la protéine C humaine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6), aux protéines de souris ou à l'héparine.

Cependant, dans le cas de complications thrombotiques menaçant votre vie, votre médecin pourra décider de poursuivre le traitement avec CEPROTIN.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser CEPROTIN. Prenez des précautions particulières avec CEPROTIN si des symptômes d'allergie apparaissent. Les symptômes d'allergie comprennent démangeaisons, urticaire, difficulté respiratoire, hypotension, oppression thoracique et

choc. Si de tels symptômes surviennent au cours de l'administration de CEPROTIN, arrêtez l'injection. De tels symptômes peuvent être le signe d'une réaction allergique à l'un des constituants de la préparation, aux protéines de souris ou à l'héparine. La préparation peut contenir des traces d'héparine et/ou de protéines de souris à cause du procédé de fabrication. En cas de réaction allergique, votre médecin décidera du traitement le plus approprié.

Si la préparation est utilisée chez les patients atteints d'un déficit congénital sévère en protéine C, des anticorps inhibiteurs de la protéine C peuvent se développer et diminuer l'efficacité de la préparation. Cependant, ceci n'a pas été observé lors des études cliniques à ce jour.

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection des donneurs, la recherche de marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les pools de plasma et l'inclusion dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces contre les virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC et pour le virus non enveloppé VHA. Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis de virus non enveloppés tels que le parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut être grave chez les femmes enceintes (infection fœtale) et chez les sujets immunodéprimés ou présentant une augmentation de la production de globules rouges (par ex. anémie hémolytique).

Si vous recevez régulièrement de la protéine C humaine, votre médecin pourra vous recommander de vous faire vacciner contre l'hépatite A et l'hépatite B.

Autres médicaments et CEPROTIN

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'est connue actuellement. Néanmoins, veuillez informer votre médecin ou pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Si vous changez de traitement pour des anticoagulants oraux, le traitement par CEPROTIN doit être maintenu jusqu'à ce que le taux sanguin en anticoagulant par voie orale soit adéquat et stable.

CEPROTIN avec des aliments et boissons

Sans objet.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Votre médecin décidera si CEPROTIN peut être utilisé au cours de la grossesse et de l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

CEPROTIN n'a pas d'influence sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

CEPROTIN contient du sodium

Ce médicament contient 22,5 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 1,1 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment utiliser CEPROTIN

CEPROTIN doit être administré par voie intraveineuse (perfusion dans une veine). Ce produit vous est administré sous la responsabilité de votre médecin, expérimenté dans les traitements substitutifs par des facteurs de coagulation ou des inhibiteurs de la coagulation et lorsque le contrôle de l'activité de la protéine C est réalisable. La posologie sera variable en fonction de votre état et de votre poids corporel.

Dosage

La posologie, la fréquence d'administration et la durée du traitement dépendent de la gravité de votre maladie. Votre médecin adaptera votre posologie, en se basant sur votre condition clinique et sur les résultats du dosage plasmatique de la protéine C. La posologie sera adaptée en fonction de l'efficacité clinique et des résultats biologiques.

Traitement des épisodes aigus et prophylaxie à court terme

Une activité en protéine C de 100 % (1 UI/ml) doit être atteinte initialement puis l'activité doit se maintenir au-dessus de 25 % durant tout le traitement.

Une dose initiale de 60 à 80 UI/ kg vous sera administrée. Votre médecin réalisera plusieurs prises de sang afin de déterminer combien de temps la protéine C reste dans votre corps.

Il est conseillé avant et pendant le traitement avec CEPROTIN de mesurer l'activité plasmatique de la protéine C par la méthode chromogénique.

La posologie doit être basée sur les résultats du dosage de l'activité en protéine C. Dans le cas d'une thrombose aiguë, ce dosage doit être réalisé toutes les 6 heures jusqu'à ce que le taux se soit stabilisé, puis deux fois par jour et toujours immédiatement avant l'injection suivante. Il faut garder en mémoire que la demi-vie de la protéine C peut être fortement diminuée dans certains états pathologiques tels qu'une thrombose aiguë avec purpura fulminans et nécrose cutanée.

Si la réponse à l'injection de CEPROTIN est satisfaisante, la posologie peut être progressivement réduite à une administration toutes les 12 heures en assurant une activité minimale de la protéine C > 25 %.

Si vous recevez un traitement prophylactique de protéine C, des taux minimaux plus élevés peuvent être justifiés dans les cas d'un risque élevé de thromboses (tels qu'infection, traumatisme ou intervention chirurgicale).

Prophylaxie à long terme

Pour le traitement prophylactique à long terme, une dose de 45 à 60 UI/kg toutes les 12 heures est recommandée. L'activité de la protéine C doit être mesurée afin de garantir des taux minimaux de 25 % ou plus.

Dans de rares cas, une perfusion sous-cutanée de 250-350 UI/kg a permis d'obtenir un taux plasmatique thérapeutique en protéine C chez des patients sans accès par voie intraveineuse.

Prévenez votre médecin en cas d'insuffisance hépatique ou rénale afin qu'il puisse adapter la posologie si nécessaire.

Traitement en association

Si vous recevez un traitement par des anticoagulants oraux de façon permanente, votre traitement substitutif par la protéine C ne doit être arrêté que lorsqu'une anticoagulation stable est obtenue (voir « Informations importantes sur certains des constituants de CEPROTIN »).

Au début d'un traitement associant des anticoagulants (en particulier des antagonistes de la vitamine K) à la protéine C, des niveaux d'activité stables de la protéine C supérieurs à 0,25 UI/ml

doivent être maintenus avant de commencer l'anticoagulation. Une surveillance rapprochée du rapport international normalisé (*international normalized ratio*, INR) est recommandée. Dans l'association du concentré de protéine C et des anticoagulants, le maintien d'un taux minimal de protéine C de 10 % ou plus est recommandé.

Si vous présentez une résistance à la protéine C activée, ce qui est un facteur de risque thromboembolique présent chez environ 5 % de la population en Europe, votre médecin peut devoir adapter votre traitement en conséquence.

Administration

CEPROTIN vous sera administré par injection intraveineuse après reconstitution de la poudre pour solution injectable avec l'eau stérile pour préparations injectables. À chaque administration de CEPROTIN, il est fortement recommandé de consigner le nom et le numéro de lot du produit administré.

Reconstituer la poudre de CEPROTIN pour solution injectable avec le solvant fourni (eau stérile pour préparations injectables) en utilisant l'aiguille de transfert stérile. Agiter doucement le flacon jusqu'à dissolution complète de la poudre.

Après reconstitution, la solution est prélevée à l'aide de l'aiguille filtre stérile, dans une seringue stérile à usage unique. Une aiguille filtre neuve doit être utilisée pour prélever chaque flacon de CEPROTIN reconstitué.

Éliminer la solution en cas de présence de particules en suspension.

La solution doit être utilisée par voie intraveineuse immédiatement après reconstitution.

Toute solution non utilisée, tout flacon vide et toute aiguille et toute seringue utilisées doivent être éliminés de manière appropriée.

CEPROTIN doit être administré avec un débit d'injection maximal de 2 ml par minute. Chez les enfants pesant moins de 10 kg, le débit d'injection ne doit pas dépasser 0,2 ml/kg/min.

La fréquence d'administration et la durée du traitement dépendent de la sévérité de votre déficit en protéine C, des résultats de vos dosages plasmatiques de la protéine C ainsi que du site et de l'importance de la thrombose.

Dans le cas d'une thrombose aiguë, CEPROTIN doit être administré toutes les 6 heures. Si le risque de formation de thrombus diminue, la fréquence d'administration peut être réduite.

Si vous avez utilisé plus de CEPROTIN que vous n'auriez dû

Il est recommandé de suivre la dose et la fréquence d'administration recommandée par votre médecin. Si vous avez utilisé plus de CEPROTIN que vous n'auriez dû, veuillez en informer votre médecin dès que possible.

Si vous oubliez de prendre CEPROTIN

Sans objet.

Si vous arrêtez d'utiliser CEPROTIN

N'interrompez pas votre traitement par CEPROTIN sans consulter votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Il est possible que vous constatiez l'un des effets suivants après administration de CEPROTIN :

- Comme pour tout produit administré par perfusion dans une veine, des réactions allergiques incluant des réactions sévères et pouvant menacer le pronostic vital (anaphylaxie) sont possibles.
Vous devez connaître les signes précoces de réactions allergiques tels que, brûlures et démangeaisons au point d'injection, frissons, rougeurs, éruption cutanée (rash), urticaire, difficulté respiratoire, nausées, maux de tête, léthargie, hypotension artérielle et oppression thoracique.
- Les effets indésirables suivants ont été rarement observés au cours d'études cliniques (moins d'un cas sur 1 000 administrations données aux patients) : démangeaison (prurit), éruption cutanée (rash) et étourdissement.
- Après la commercialisation, des cas d'agitation, de transpiration excessive et de douleur et de rougeur au niveau du site de l'injection ont été rapportés.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver CEPROTIN

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient CEPROTIN

Poudre :

- La substance active est la protéine C humaine
- Les autres composants sont l'albumine humaine, le citrate trisodique dihydraté et le chlorure de sodium. L'eau pour préparations injectables est utilisée comme solvant.

Qu'est-ce que CEPROTIN et contenu de l'emballage extérieur

CEPROTIN se présente sous forme d'une poudre et d'un solvant pour solution injectable et est une poudre ou un solide friable de couleur blanche ou crème. Après reconstitution la solution est incolore ou légèrement jaune et limpide ou légèrement opalescente et exempte de toute particule visible.

Chaque boîte contient également une aiguille de transfert et une aiguille filtre.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienne
Autriche

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS SA
Tel: +30 2106387800
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Takeda Ελλάς ΑΕ
Τηλ.: +30 2106387800
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Notice: Information de l'utilisateur

CEPROTIN 1.000 UI, poudre et solvant pour solution injectable protéine C humaine

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que CEPROTIN et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser CEPROTIN
3. Comment utiliser CEPROTIN
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver CEPROTIN
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que CEPROTIN et dans quel cas est-il utilisé

CEPROTIN appartient à la classe des médicaments appelés antithrombotiques. Ce médicament contient de la protéine C, protéine naturelle produite dans le foie et présente dans le sang. La protéine C joue un rôle majeur dans la prévention de la formation excessive de caillot et ainsi prévient et/ou traite la thrombose intravasculaire.

CEPROTIN est utilisé dans le traitement et la prévention des lésions cutanées d'origines thrombotiques et hémorragiques (appelée purpura fulminans) chez les patients atteints de déficits congénitaux sévères en protéine C. CEPROTIN peut être utilisé pour le traitement et la prévention d'une complication rare du traitement par un fluidifiant du sang (traitement anticoagulant appelé coumarine) pouvant résulter en des lésions cutanées sévères (nécrose). En outre, CEPROTIN peut être utilisé dans le traitement des caillots sanguins (événements thrombotiques veineux).

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser CEPROTIN

N'utilisez jamais CEPROTIN

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la protéine C humaine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6), aux protéines de souris ou à l'héparine.

Cependant, dans le cas de complications thrombotiques menaçant votre vie, votre médecin pourra décider de poursuivre le traitement avec CEPROTIN.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser CEPROTIN. Prenez des précautions particulières avec CEPROTIN si des symptômes d'allergie apparaissent. Les symptômes d'allergie comprennent démangeaisons, urticaire, difficulté respiratoire, hypotension, oppression thoracique et

choc. Si de tels symptômes surviennent au cours de l'administration de CEPROTIN, arrêtez l'injection. De tels symptômes peuvent être le signe d'une réaction allergique à l'un des constituants de la préparation, aux protéines de souris ou à l'héparine. La préparation peut contenir des traces d'héparine et/ou de protéines de souris à cause du procédé de fabrication. En cas de réaction allergique, votre médecin décidera du traitement le plus approprié.

Si la préparation est utilisée chez les patients atteints d'un déficit congénital sévère en protéine C, des anticorps inhibiteurs de la protéine C peuvent se développer et diminuer l'efficacité de la préparation. Cependant, ceci n'a pas été observé lors des études cliniques à ce jour.

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection des donneurs, la recherche de marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les pools de plasma et l'inclusion dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces contre les virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC et pour le virus non enveloppé VHA. Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis de virus non enveloppés tels que le parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut être grave chez les femmes enceintes (infection fœtale) et chez les sujets immunodéprimés ou présentant une augmentation de la production de globules rouges (par ex. anémie hémolytique).

Si vous recevez régulièrement de la protéine C humaine, votre médecin pourra vous recommander de vous faire vacciner contre l'hépatite A et l'hépatite B.

Autres médicaments et CEPROTIN

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'est connue actuellement. Néanmoins, veuillez informer votre médecin ou pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Si vous changez de traitement pour des anticoagulants oraux, le traitement par CEPROTIN doit être maintenu jusqu'à ce que le taux sanguin en anticoagulant par voie orale soit adéquat et stable.

CEPROTIN avec des aliments et boissons

Sans objet.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Votre médecin décidera si CEPROTIN peut être utilisé au cours de la grossesse et de l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

CEPROTIN n'a pas d'influence sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

CEPROTIN contient du sodium

Ce médicament contient 44,9 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 2,2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment utiliser CEPROTIN

CEPROTIN doit être administré par voie intraveineuse (perfusion dans une veine). Ce produit vous est administré sous la responsabilité de votre médecin, expérimenté dans les traitements substitutifs par des facteurs de coagulation ou des inhibiteurs de la coagulation et lorsque le contrôle de l'activité de la protéine C est réalisable. La posologie sera variable en fonction de votre état et de votre poids corporel.

Dosage

La posologie, la fréquence d'administration et la durée du traitement dépendent de la gravité de votre maladie. Votre médecin adaptera votre posologie, en se basant sur votre condition clinique et sur les résultats du dosage plasmatique de la protéine C. La posologie sera adaptée en fonction de l'efficacité clinique et des résultats biologiques.

Traitement des épisodes aigus et prophylaxie à court terme

Une activité en protéine C de 100 % (1 UI/ml) doit être atteinte initialement puis l'activité doit se maintenir au-dessus de 25 % durant tout le traitement.

Une dose initiale de 60 à 80 UI/ kg vous sera administrée. Votre médecin réalisera plusieurs prises de sang afin de déterminer combien de temps la protéine C reste dans votre corps.

Il est conseillé avant et pendant le traitement avec CEPROTIN de mesurer l'activité plasmatique de la protéine C par la méthode chromogénique.

La posologie doit être basée sur les résultats du dosage de l'activité en protéine C. Dans le cas d'une thrombose aiguë, ce dosage doit être réalisé toutes les 6 heures jusqu'à ce que le taux se soit stabilisé, puis deux fois par jour et toujours immédiatement avant l'injection suivante. Il faut garder en mémoire que la demi-vie de la protéine C peut être fortement diminuée dans certains états pathologiques tels qu'une thrombose aiguë avec purpura fulminans et nécrose cutanée.

Si la réponse à l'injection de CEPROTIN est satisfaisante, la posologie peut être progressivement réduite à une administration toutes les 12 heures en assurant une activité minimale de la protéine C > 25 %.

Si vous recevez un traitement prophylactique de protéine C, des taux minimaux plus élevés peuvent être justifiés dans les cas d'un risque élevé de thromboses (tels qu'infection, traumatisme ou intervention chirurgicale).

Prophylaxie à long terme

Pour le traitement prophylactique à long terme, une dose de 45 à 60 UI/kg toutes les 12 heures est recommandée. L'activité de la protéine C doit être mesurée afin de garantir des taux minimaux de 25 % ou plus.

Dans de rares cas, une perfusion sous-cutanée de 250-350 UI/kg a permis d'obtenir un taux plasmatique thérapeutique en protéine C chez des patients sans accès par voie intraveineuse.

Prévenez votre médecin en cas d'insuffisance hépatique ou rénale afin qu'il puisse adapter la posologie si nécessaire.

Traitement en association

Si vous recevez un traitement par des anticoagulants oraux de façon permanente, votre traitement substitutif par la protéine C ne doit être arrêté que lorsqu'une anticoagulation stable est obtenue (voir « Informations importantes sur certains des constituants de CEPROTIN »).

Au début d'un traitement associant des anticoagulants (en particulier des antagonistes de la vitamine K) à la protéine C, des niveaux d'activité stables de la protéine C supérieurs à 0,25 UI/ml

doivent être maintenus avant de commencer l'anticoagulation. Une surveillance rapprochée du rapport international normalisé (*international normalized ratio*, INR) est recommandée. Dans l'association du concentré de protéine C et des anticoagulants, le maintien d'un taux minimal de protéine C de 10 % ou plus est recommandé.

Si vous présentez une résistance à la protéine C activée, ce qui est un facteur de risque thromboembolique présent chez environ 5 % de la population en Europe, votre médecin peut devoir adapter votre traitement en conséquence.

Administration

CEPROTIN vous sera administré par injection intraveineuse après reconstitution de la poudre pour solution injectable avec l'eau stérile pour préparations injectables. À chaque administration de CEPROTIN, il est fortement recommandé de consigner le nom et le numéro de lot du produit administré.

Reconstituer la poudre de CEPROTIN pour solution injectable avec le solvant fourni (eau stérile pour préparations injectables) en utilisant l'aiguille de transfert stérile. Agiter doucement le flacon jusqu'à dissolution complète de la poudre.

Après reconstitution, la solution est prélevée à l'aide de l'aiguille filtre stérile, dans une seringue stérile à usage unique. Une aiguille filtre neuve doit être utilisée pour prélever chaque flacon de CEPROTIN reconstitué.

Éliminer la solution en cas de présence de particules en suspension.

La solution doit être utilisée par voie intraveineuse immédiatement après reconstitution.

Toute solution non utilisée, tout flacon vide et toute aiguille et toute seringue utilisées doivent être éliminés de manière appropriée.

CEPROTIN doit être administré avec un débit d'injection maximal de 2 ml par minute. Chez les enfants pesant moins de 10 kg, le débit d'injection ne doit pas dépasser 0,2 ml/kg/min.

La fréquence d'administration et la durée du traitement dépendent de la sévérité de votre déficit en protéine C, des résultats de vos dosages plasmatiques de la protéine C ainsi que du site et de l'importance de la thrombose.

Dans le cas d'une thrombose aiguë, CEPROTIN doit être administré toutes les 6 heures. Si le risque de formation de thrombus diminue, la fréquence d'administration peut être réduite.

Si vous avez utilisé plus de CEPROTIN que vous n'auriez dû

Il est recommandé de suivre la dose et la fréquence d'administration recommandée par votre médecin. Si vous avez utilisé plus de CEPROTIN que vous n'auriez dû, veuillez en informer votre médecin dès que possible.

Si vous oubliez de prendre CEPROTIN

Sans objet.

Si vous arrêtez d'utiliser CEPROTIN

N'interrompez pas votre traitement par CEPROTIN sans consulter votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Il est possible que vous constatiez l'un des effets suivants après administration de CEPROTIN :

- Comme pour tout produit administré par perfusion dans une veine, des réactions allergiques incluant des réactions sévères et pouvant menacer le pronostic vital (anaphylaxie) sont possibles.
Vous devez connaître les signes précoces de réactions allergiques tels que, brûlures et démangeaisons au point d'injection, frissons, rougeurs, éruption cutanée (rash), urticaire, difficulté respiratoire, nausées, maux de tête, léthargie, hypotension artérielle et oppression thoracique.
- Les effets indésirables suivants ont été rarement observés au cours d'études cliniques (moins d'un cas sur 1 000 administrations données aux patients) : démangeaison (prurit), éruption cutanée (rash) et étourdissement.
- Après la commercialisation, des cas d'agitation, de transpiration excessive et de douleur et de rougeur au niveau du site de l'injection ont été rapportés.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver CEPROTIN

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient CEPROTIN

Poudre :

- La substance active est la protéine C humaine
- Les autres composants sont l'albumine humaine, le citrate trisodique dihydraté et le chlorure de sodium. L'eau pour préparations injectables est utilisée comme solvant.

Qu'est-ce que CEPROTIN et contenu de l'emballage extérieur

CEPROTIN se présente sous forme d'une poudre et d'un solvant pour solution injectable et est une poudre ou un solide friable de couleur blanche ou crème. Après reconstitution, la solution est incolore ou légèrement jaune et limpide ou légèrement opalescente et exempte de toute particule visible.

Chaque boîte contient également une aiguille de transfert et une aiguille filtre.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienne
Autriche

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS SA
Tel: +30 2106387800
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Τηλ.: +30 2106387800
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.