

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

CEPROTIN 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Proteína C de plasma humano purificada con anticuerpos monoclonales de ratón. CEPROTIN 500 UI\* se presenta como un polvo que contiene nominalmente 500 UI de proteína C humana por envase. El medicamento reconstituido con 5 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables contiene aproximadamente 100 UI/ml de proteína C humana.

La potencia (UI) se determina utilizando un método de sustrato cromogénico frente al Estándar Internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Excipientes con efecto conocido:

Cloruro sódico: 44 mg/vial

Citrato sódico 2H<sub>2</sub>O: 22 mg/vial

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

\* 1 Unidad Internacional (UI) de proteína C se corresponde con la actividad de la proteína C en 1 ml de plasma normal, medida por método amidolítico.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo y disolvente para solución inyectable.

CEPROTIN es un polvo o sólido friable de color blanco o blanquecino. Después de la reconstitución la solución tiene un pH de 6,7 a 7,3 y una osmolalidad de no menos de 240 mosmol/kg.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

CEPROTIN está indicado en la púrpura fulminante y en la necrosis cutánea inducida por cumarinas en pacientes con deficiencia congénita grave de proteína C. Además, CEPROTIN está indicado en la profilaxis a corto plazo en pacientes con deficiencia congénita grave de proteína C si se dan una o más de las siguientes situaciones:

- si es inminente la cirugía o la terapia invasiva
- mientras se inicia la terapia cumarínica
- cuando la terapia cumarínica no es suficiente
- cuando la terapia cumarínica no es posible

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento con CEPROTIN debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en la terapia de sustitución con factores de la coagulación/inhibidores en los que es posible la monitorización de la actividad de la proteína C.

La dosis debe ajustarse a los resultados de laboratorio para cada caso individual.

Inicialmente debe conseguirse una actividad de proteína C del 100% y la actividad debe mantenerse por encima del 25% a lo largo de la duración del tratamiento.

Se aconseja una dosis inicial de 60 a 80 UI/kg de proteína para la determinación de la recuperación y la semivida. Se recomienda la medición de la actividad de la proteína C utilizando substratos cromatográficos para la determinación de los niveles plasmáticos de proteína C del paciente antes y durante el tratamiento con CEPROTIN.

La dosis debe determinarse en base a las mediciones de laboratorio de la actividad de proteína C. En el caso de un suceso trombótico agudo la determinación debe realizarse cada 6 horas hasta que el paciente se estabilice, y posteriormente dos veces al día y siempre inmediatamente antes de la siguiente inyección. Debe tenerse en cuenta que la semivida de la proteína C se puede acortar de forma severa en ciertas situaciones clínicas como la trombosis aguda con púrpura fulminante y necrosis cutánea.

Los pacientes tratados durante la fase aguda de su enfermedad pueden mostrar unos incrementos inferiores en la actividad de la proteína C. La amplia variación en las respuestas individuales implica que los efectos de CEPROTIN sobre los parámetros de la coagulación deben comprobarse regularmente.

Los pacientes con insuficiencia renal y/o hepática deben ser monitorizados más estrechamente (ver sección 4.4).

En base a la experiencia clínica limitada que existe en niños, la cual incluye a 83 pacientes incluidos en los informes y ensayos, las recomendaciones posológicas para adultos se consideran válidas para el grupo de pacientes neonatos y pediátricos (ver sección 5.1).

En casos raros y excepcionales, en pacientes a los que no se les pudo realizar la administración intravenosa, la perfusión subcutánea de 250-350 UI/kg fue capaz de producir niveles plasmáticos terapéuticos de proteína C.

Si el régimen terapéutico del paciente se cambia a profilaxis permanente con anticoagulantes orales, sólo se debe interrumpir la sustitución de proteína C si se obtiene una anticoagulación estable (ver sección 4.5). Además, durante el inicio de terapia anticoagulante oral, se recomienda empezar con una dosis baja y ajustarla incrementándola, en lugar de utilizar una dosis estándar de carga.

En pacientes que reciban una administración profiláctica de proteína C, se pueden necesitar niveles valle más altos en situaciones que presenten un riesgo aumentado de trombosis (tales como infección, trauma o intervención quirúrgica).

Se dispone de datos clínicos limitados que avalen la seguridad y eficacia de CEPROTIN en pacientes con deficiencia congénita grave **combinada** de proteína C y con resistencia de PCA.

CEPROTIN se administra por inyección intravenosa después de la reconstitución del polvo para solución inyectable con agua esterilizada para preparaciones inyectables.

CEPROTIN debe administrarse a una velocidad de inyección máxima de 2 ml por minuto excepto en niños con un peso corporal inferior a 10 kg en los que la velocidad de inyección no debe exceder de 0,2 ml/kg/min.

Como cualquier medicamento intravenoso, es posible que aparezcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. En el caso de que se produzcan síntomas alérgicos agudos o de riesgo vital, la administración debe realizarse en instalaciones que dispongan de medios de apoyo adecuados.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### 4.3 **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, a la proteína de ratón o a la heparina, excepto en el control de complicaciones tromboticas con riesgo vital.

### 4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Dado que no se puede excluir el riesgo de una reacción de hipersensibilidad de tipo alérgico, se debe informar a los pacientes de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, que incluyen, prurito, urticaria generalizada, opresión torácica, jadeos, hipotensión y anafilaxis. Si se producen estos síntomas, deben informar al médico. Se aconseja interrumpir la administración del medicamento inmediatamente.

En caso de shock, se deben seguir los estándares médicos actuales para el tratamiento del shock.

No se dispone de experiencia en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal o hepática y por tanto se recomienda monitorizar más estrechamente a estos pacientes.

Si el medicamento se utiliza en pacientes con deficiencia congénita grave de proteína C, pueden desarrollarse anticuerpos inhibidores de la proteína C.

Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de los donantes, la realización de pruebas de detección para las donaciones individuales y los bancos de plasma para marcadores específicos de infección, y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, si se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto es aplicable también a los virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), y para los virus no encapsulados de la hepatitis A. Las medidas tomadas pueden no ser suficientes frente a virus no encapsulados, como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para mujeres embarazadas (infección fetal) y para individuos con inmunodeficiencia o eritropoyesis aumentada (p. ej. anemia hemolítica).

Debe considerarse una vacunación apropiada (hepatitis A y B) en pacientes que reciben regularmente medicamentos de Proteína C derivados de plasma humano.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre CEPROTIN a un paciente, se deje constancia del nombre del medicamento y número de lote administrado, para mantener un registro entre el paciente y el lote del producto.

CEPROTIN puede contener trazas de heparina. Pueden producirse reacciones alérgicas inducidas por la heparina que pueden asociarse con un rápido descenso del número de trombocitos (trombocitopenia inducida por la heparina, TIH). En pacientes con TIH pueden producirse síntomas como trombosis arterial y venosa, coagulación intravascular diseminada, púrpura, petequia y hemorragia gastrointestinal (melenas). Si se sospecha de TIH, debe determinarse el número de trombocitos inmediatamente y si es necesario se debe interrumpir la terapia con CEPROTIN. La identificación de TIH es complicada dado que estos síntomas pueden estar ya presentes en pacientes en fase aguda con deficiencia congénita grave de proteína C. Los pacientes con TIH en el futuro, deben evitar utilizar medicamentos que contengan heparina.

En el ámbito de la experiencia clínica se han observado varios episodios hemorrágicos. La administración de medicación anticoagulante concomitante (tal como, heparina) puede ser la responsable de estos episodios hemorrágicos. Sin embargo, no se puede descartar totalmente que la administración de CEPROTIN pueda contribuir además a estos episodios.

Dado que la cantidad de sodio en la dosis diaria máxima puede exceder de 200 mg, puede ser perjudicial para personas con dieta baja en sodio.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

En la actualidad no se conoce ninguna interacción con otros medicamentos.

En pacientes que inician el tratamiento con anticoagulantes orales del grupo de los antagonistas de la vitamina K (p. ej. warfarina) puede aparecer un estado de hipercoagulabilidad transitoria antes de que el efecto anticoagulante deseado sea aparente. Este efecto transitorio puede explicarse por el hecho de que la proteína C, proteína plasmática dependiente de la vitamina K, tiene una semivida más corta que la mayoría de las proteínas dependientes de la vitamina K (p. ej. II, IX y X). Posteriormente, en la fase inicial del tratamiento, la actividad de la proteína C se suprime más rápidamente que la de los factores procoagulantes. Por esta razón, si el paciente pasa a terapia con anticoagulantes orales, la sustitución con proteína C debe continuar hasta lograr una anticoagulación estable. Aunque en cualquier paciente puede producirse necrosis cutánea inducida por warfarina durante el inicio de la terapia anticoagulante oral, los individuos con deficiencia congénita de proteína C son especialmente pacientes de riesgo. (Ver sección 4.2).

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

Aunque CEPROTIN se ha utilizado de forma segura en el tratamiento de mujeres embarazadas con deficiencia de proteína C, su seguridad de uso durante el embarazo de seres humanos no se ha establecido en ensayos clínicos controlados. Además no se dispone de información sobre la excreción de la proteína C en la leche materna. Por tanto, se debe valorar el beneficio de utilizar CEPROTIN durante el embarazo y la lactancia frente al riesgo para la madre y el niño, y debe utilizarse sólo si es estrictamente necesario.

Ver sección 4.4 para obtener información sobre la infección por parvovirus B19.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de CEPROTIN sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

#### **4.8 Reacciones adversas**

Como con cualquier medicamento de administración intravenosa es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Debe informarse a los pacientes de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, que pueden incluir angioedema, ardor y picor en la zona de inyección, escalofríos, rubor, exantema, prurito, urticaria generalizada, dolor de cabeza, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos y jadeos. Debe advertirse a los pacientes de que deben ponerse en contacto con su médico inmediatamente si estos síntomas aparecen (ver sección 4.4).

Durante los ensayos clínicos con CEPROTIN, se notificaron un total de 3 reacciones adversas (RAM) no graves en 1 paciente de los 67 reclutados (exantema y prurito (agrupados como hipersensibilidad) y mareo). En total se han proporcionado 6.375 administraciones de CEPROTIN. La distribución de las RAM relacionadas es como se indica a continuación:

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Término preferente	Categoría de frecuencia por infusiones <sup>a</sup>
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Exantema	Raras
		Prurito	Raras
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Mareo	Raras

<sup>a</sup> Categorías de frecuencia de CIOMS: muy frecuentes ( $\geq 10\%$ ); frecuentes ( $\geq 1\%$  -  $< 10\%$ ), poco frecuentes ( $\geq 0,1\%$  -  $< 1\%$ ), raras ( $\geq 0,01\%$  -  $< 0,1\%$ ), muy raras ( $< 0,01\%$ ).

Se han observado las siguientes RAM en la experiencia postcomercialización:

Trastornos psiquiátricos  
inquietud

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo  
hiperhidrosis

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración  
reacción en la zona de inyección

No se conoce la frecuencia de estas RAM.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través **del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V**.

## 4.9 Sobredosis

No se han notificado síntomas de sobredosis con CEPROTIN.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: grupo antitrombóticos, código ATC: B01AD12

La proteína C es una glicoproteína anticoagulante dependiente de la vitamina K que se sintetiza en el hígado. Por medio del complejo trombina/trombomodulina se convierte en proteína C activada (PCA) en la superficie endotelial. La PCA es una proteasa sérica con potente efecto anticoagulante, especialmente en presencia de su cofactor, la proteína S. La PCA ejerce su efecto por la inactivación de las formas activadas de los factores V y VIII lo que conduce a un descenso en la formación de trombina. La PCA también ha mostrado tener efectos profibrinolíticos.

La administración intravenosa de CEPROTIN proporciona un aumento inmediato pero temporal de los niveles plasmáticos de proteína C. La sustitución de la proteína C en pacientes deficientes de proteína C permite el control o, si se administra de forma profiláctica, la prevención de las complicaciones trombóticas.

En los análisis de eficacia se incluyen doce casos de profilaxis a corto plazo previa a la cirugía o terapia invasiva y siete casos de profilaxis a largo plazo.

No se ha realizado ningún ensayo clínico en población pediátrica ni neonatal con deficiencia congénita grave de proteína C. Sin embargo, en esta población se han realizado varios estudios reducidos prospectivos y retrospectivos en otras áreas de investigación clínica. La indicación fue la prevención y tratamiento de la púrpura fulminante y trombosis, incluyendo un total de 14 sujetos con edades comprendidas entre 2 días de edad y la adolescencia.

Otra experiencia con CEPROTIN incluye los casos notificados y un ensayo clínico con un total de 69 pacientes pediátricos con deficiencia adquirida de proteína C. Es un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de búsqueda de dosis para la indicación de deficiencia adquirida de proteína C debida a sepsis meningocócica (IMAG 112). Estos informes sugieren que CEPROTIN se tolera bien en niños y neonatos.

Las dosis de los ensayos mencionados anteriormente, los cuales incluyen un total de 83 pacientes, indican que las recomendaciones posológicas para adultos se consideran válidas para el grupo de pacientes neonatos y pediátricos.

En casos raros y excepcionales, en pacientes a los que no se les pudo realizar la administración intravenosa, la perfusión subcutánea de 250-350 UI/kg fue capaz de producir niveles plasmáticos terapéuticos de proteína C.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Para obtener datos farmacocinéticos se evaluaron 21 pacientes asintomáticos con deficiencia homocigótica o doble heterocigótica de proteína C. La actividad plasmática de la proteína C se midió mediante ensayo cromogénico. Las semividas individuales variaron de 4,4 a 15,8 horas utilizando un modelo compartimental y de 4,9 a 14,7 utilizando un método no compartimental. La recuperación incremental individual presentó un rango de 0,50 a 1,76 [(IU/dl)/(IU/kg)]. Los pacientes tenían diferencias significativas en edad, peso corporal y volumen plasmático.

En pacientes con enfermedad trombótica aguda, tanto el aumento de niveles plasmáticos de proteína C como de la semivida pueden estar considerablemente reducidos.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

La proteína C que contiene CEPROTIN es un componente normal del plasma humano y actúa como la proteína endógena. Por tanto, no se considera necesario efectuar estudios experimentales sobre efectos cancerígenos o mutagénicos, sobre todo en especies heterólogas.

Los estudios de toxicidad a dosis única demostraron que incluso dosis varias veces la dosis humana recomendada por kilogramo de peso corporal (10 veces) no producían efectos tóxicos en los roedores.

CEPROTIN no dio efecto mutagénico con el test de Ames.

No se realizaron estudios de toxicidad a dosis repetidas dado que experiencias previas con medicamentos coagulantes demostraron que son de limitado valor. La diferencia entre las especies receptoras y la Proteína C dará como resultado inevitable una respuesta inmune con formación de anticuerpos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Polvo

Albúmina humana  
Cloruro sódico  
Citrato sódico. 2H<sub>2</sub>O

#### Disolvente

Agua esterilizada para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

La solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

500 UI y 1000 UI: El polvo CEPROTIN se presenta en viales de vidrio neutro hidrolítico tipo I (500 UI) o hidrolítico tipo II (1000 UI). El disolvente se presenta en viales de vidrio neutro hidrolítico tipo I. Los viales de producto y de solvente están cerrados con tapones de goma de butilo.

Cada envase también contiene:

- una aguja de transferencia
- una aguja filtro

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Reconstituir el polvo liofilizado para solución inyectable CEPROTIN, con el disolvente que se suministra (agua esterilizada para preparaciones inyectables) utilizando la aguja de transferencia estéril. Girar suavemente el vial hasta que se disuelva todo el polvo. Después de la reconstitución la solución es incolora a ligeramente amarillenta y transparente a ligeramente opalescente y esencialmente libre de partículas visibles.

La solución se extrae con la aguja filtro estéril e introduce en la jeringa desechable estéril. Debe utilizarse una aguja filtro nueva para extraer el CEPROTIN reconstituido de cada vial. La solución debe desecharse si contiene partículas visibles.

La solución reconstituida debe administrarse inmediatamente por inyección intravenosa.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.



**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Baxter AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Viena, Austria

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/01/190/001

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 16 julio 2001  
Fecha de la última renovación: 16 julio 2006

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

<{Día/mes/año}>

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

CEPROTIN 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Proteína C de plasma humano purificada con anticuerpos monoclonales de ratón. CEPROTIN 1000 UI\* se presenta como un polvo que contiene nominalmente 1000 UI de proteína C humana por envase. El medicamento reconstituido con 10 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables contiene aproximadamente 100 UI/ml de proteína C humana.

La potencia (UI) se determina utilizando un método de sustrato cromogénico frente al Estándar Internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Excipientes con efecto conocido:

Cloruro sódico: 88 mg/vial

Citrato sódico 2H<sub>2</sub>O: 44 mg/vial

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

\* 1 Unidad Internacional (UI) de proteína C se corresponde con la actividad de la proteína C en 1 ml de plasma normal, medida por método amidolítico.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo y disolvente para solución inyectable.

CEPROTIN es un polvo o sólido friable de color blanco o blanquecino. Después de la reconstitución la solución tiene un pH de 6,7 a 7,3 y una osmolalidad de no menos de 240 mosmol/kg.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

CEPROTIN está indicado en la púrpura fulminante y en la necrosis cutánea inducida por cumarinas en pacientes con deficiencia congénita grave de proteína C. Además, CEPROTIN está indicado en la profilaxis a corto plazo en pacientes con deficiencia congénita grave de proteína C si se dan una o más de las siguientes situaciones:

- si es inminente la cirugía o la terapia invasiva
- mientras se inicia la terapia cumarínica
- cuando la terapia cumarínica no es suficiente
- cuando la terapia cumarínica no es posible

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento con CEPROTIN debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en la terapia de sustitución con factores de la coagulación/inhibidores en los que es posible la monitorización de la actividad de la proteína C.

La dosis debe ajustarse a los resultados de laboratorio para cada caso individual.

Inicialmente debe conseguirse una actividad de proteína C del 100% y la actividad debe mantenerse por encima del 25% a lo largo de la duración del tratamiento.

Se aconseja una dosis inicial de 60 a 80 UI/kg de proteína para la determinación de la recuperación y la semivida. Se recomienda la medición de la actividad de la proteína C utilizando substratos cromatográficos para la determinación de los niveles plasmáticos de proteína C del paciente antes y durante el tratamiento con CEPROTIN.

La dosis debe determinarse en base a las mediciones de laboratorio de la actividad de proteína C. En el caso de un suceso trombótico agudo la determinación debe realizarse cada 6 horas hasta que el paciente se estabilice, y posteriormente dos veces al día y siempre inmediatamente antes de la siguiente inyección. Debe tenerse en cuenta que la semivida de la proteína C se puede acortar de forma severa en ciertas situaciones clínicas como la trombosis aguda con púrpura fulminante y necrosis cutánea.

Los pacientes tratados durante la fase aguda de su enfermedad pueden mostrar unos incrementos inferiores en la actividad de la proteína C. La amplia variación en las respuestas individuales implica que los efectos de CEPROTIN sobre los parámetros de la coagulación deben comprobarse regularmente.

Los pacientes con insuficiencia renal y/o hepática deben ser monitorizados más estrechamente (ver sección 4.4).

En base a la experiencia clínica limitada que existe en niños, la cual incluye a 83 pacientes incluidos en los informes y ensayos, las recomendaciones posológicas para adultos se consideran válidas para el grupo de pacientes neonatos y pediátricos (ver sección 5.1).

En casos raros y excepcionales, en pacientes a los que no se les pudo realizar la administración intravenosa, la perfusión subcutánea de 250-350 UI/kg fue capaz de producir niveles plasmáticos terapéuticos de proteína C.

Si el régimen terapéutico del paciente se cambia a profilaxis permanente con anticoagulantes orales, solo se debe interrumpir la sustitución de proteína C si se obtiene una anticoagulación estable (ver sección 4.5). Además, durante el inicio de terapia anticoagulante oral, se recomienda empezar con una dosis baja y ajustarla incrementándola, en lugar de utilizar una dosis estándar de carga.

En pacientes que reciban una administración profiláctica de proteína C, se pueden necesitar niveles valle más altos en situaciones que presenten un riesgo aumentado de trombosis (tales como infección, trauma o intervención quirúrgica).

Se dispone de datos clínicos limitados que avalen la seguridad y eficacia de CEPROTIN en pacientes con deficiencia congénita grave **combinada** de proteína C y con resistencia de PCA.

CEPROTIN se administra por inyección intravenosa después de la reconstitución del polvo para solución para inyectable con agua esterilizada para preparaciones inyectables.

CEPROTIN debe administrarse a una velocidad de inyección máxima de 2 ml por minuto excepto en niños con un peso corporal inferior a 10 kg en los que la velocidad de inyección no debe exceder de 0,2 ml/kg/min.

Como cualquier medicamento intravenoso, es posible que aparezcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. En el caso de que se produzcan síntomas alérgicos agudos o de riesgo vital, la administración debe realizarse en instalaciones que dispongan de medios de apoyo adecuados.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### 4.3 **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, a la proteína de ratón o a la heparina, excepto en el control de complicaciones tromboticas con riesgo vital.

### 4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Dado que no se puede excluir el riesgo de una reacción de hipersensibilidad de tipo alérgico, se debe informar a los pacientes de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, que incluyen, prurito, urticaria generalizada, opresión torácica, jadeos, hipotensión y anafilaxis. Si se producen estos síntomas, deben informar al médico. Se aconseja interrumpir la administración del medicamento inmediatamente. En caso de shock, se deben seguir los estándares médicos actuales para el tratamiento del shock.

No se dispone de experiencia en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal o hepática, y por tanto se recomienda monitorizar más estrechamente a estos pacientes.

Si el medicamento se utiliza en pacientes con deficiencia congénita grave de proteína C, pueden desarrollarse anticuerpos inhibidores de la proteína C.

Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de los donantes, la realización de pruebas de detección para las donaciones individuales y los bancos de plasma para marcadores específicos de infección, y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, si se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto es aplicable también a los virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), y para los virus no encapsulados de la hepatitis A. Las medidas tomadas pueden no ser suficientes frente a virus no encapsulados, como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para mujeres embarazadas (infección fetal) y para individuos con inmunodeficiencia o eritropoyesis aumentada (p. ej. anemia hemolítica).

Debe considerarse una vacunación apropiada (hepatitis A y B) en pacientes que reciben regularmente medicamentos de Proteína C derivados de plasma humano.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre CEPROTIN a un paciente, se deje constancia del nombre del medicamento y número de lote administrado, para mantener un registro entre el paciente y el lote del producto.

CEPROTIN puede contener trazas de heparina. Pueden producirse reacciones alérgicas inducidas por la heparina que pueden asociarse con un rápido descenso del número de trombocitos (trombocitopenia inducida por la heparina, TIH). En pacientes con TIH pueden producirse síntomas como trombosis arterial y venosa, coagulación intravascular diseminada, púrpura, petequia y hemorragia gastrointestinal (melenas). Si se sospecha de TIH, debe determinarse el número de trombocitos inmediatamente y si es necesario se debe interrumpir la terapia con CEPROTIN. La identificación de TIH es complicada dado que estos síntomas pueden estar ya presentes en pacientes en fase aguda con deficiencia congénita grave de proteína C. Los pacientes con TIH en el futuro, deben evitar utilizar medicamentos que contengan heparina.

En el ámbito de la experiencia clínica se han observado varios episodios hemorrágicos. La administración de medicación anticoagulante concomitante (tal como, heparina) puede ser la responsable de estos episodios hemorrágicos. Sin embargo, no se puede descartar totalmente que la administración de CETROPIN pueda contribuir además a estos episodios.

Dado que la cantidad de sodio en la dosis diaria máxima puede exceder de 200 mg, puede ser perjudicial para personas con dieta baja en sodio.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

En la actualidad no se conoce ninguna interacción con otros medicamentos

En pacientes que inician el tratamiento con anticoagulantes orales del grupo de los antagonistas de la vitamina K (p. ej. warfarina) puede aparecer un estado de hipercoagulabilidad transitoria antes de que el efecto anticoagulante deseado sea aparente. Este efecto transitorio puede explicarse por el hecho de que la proteína C, proteína plasmática dependiente de la vitamina K, tiene una semivida más corta que la mayoría de las proteínas dependientes de la vitamina K (p. ej. II, IX y X). Posteriormente, en la fase inicial del tratamiento, la actividad de la proteína C se suprime más rápidamente que la de los factores procoagulantes. Por esta razón, si el paciente pasa a terapia con anticoagulantes orales, la sustitución con proteína C debe continuar hasta lograr una anticoagulación estable. Aunque en cualquier paciente puede producirse necrosis cutánea inducida por warfarina durante el inicio de la terapia anticoagulante oral, los individuos con deficiencia congénita de proteína C son especialmente pacientes de riesgo (ver sección 4.2).

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

Aunque CEPROTIN se ha utilizado de forma segura en el tratamiento de mujeres embarazadas con deficiencia de proteína C, su seguridad de uso durante el embarazo de seres humanos no se ha establecido en ensayos clínicos controlados. Además no se dispone de información sobre la excreción de la proteína C en la leche materna. Por tanto, se debe valorar el beneficio de utilizar CEPROTIN durante el embarazo y la lactancia frente al riesgo para la madre y el niño, y deberá utilizarse sólo si es estrictamente necesario.

Ver sección 4.4 para obtener información sobre la infección por parvovirus B19.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de CEPROTIN sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

#### **4.8 Reacciones adversas**

Como con cualquier medicamento de administración intravenosa es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Debe informarse a los pacientes de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, que pueden incluir angioedema, ardor y picor en la zona de inyección, escalofríos, rubor, exantema, prurito, urticaria generalizada, dolor de cabeza, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos y jadeos. Debe advertirse a los pacientes de que deben ponerse en contacto con su médico inmediatamente si estos síntomas aparecen (ver sección 4.4).

Durante los ensayos clínicos con CEPROTIN, se notificaron un total de 3 reacciones adversas (RAM) no graves no graves en 1 paciente de los 67reclutados (exantema y prurito (agrupados como hipersensibilidad) y mareo). En total se han proporcionado 6.375 administraciones de CEPROTIN. La distribución de las RAM relacionadas es como se indica a continuación:

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Término preferente	Categoría de frecuencia por infusiones <sup>a</sup>
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Exantema	Raras
		Prurito	Raras
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Mareo	Raras

<sup>a</sup> Categorías de frecuencia de CIOMS: muy frecuentes ( $\geq 10\%$ ); frecuentes ( $\geq 1\%$  -  $< 10\%$ ), poco frecuentes ( $\geq 0,1\%$  -  $< 1\%$ ), raras ( $\geq 0,01\%$  -  $< 0,1\%$ ), muy raras ( $< 0,01\%$ ).

Se han observado las siguientes RAM en la experiencia postcomercialización:

Trastornos psiquiátricos  
inquietud

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo  
hiperhidrosis

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración  
reacción en la zona de inyección

No se conoce la frecuencia de estas RAM.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V.

## 4.9 Sobredosis

No se han notificado síntomas de sobredosis con CEPROTIN.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: grupo antitrombóticos, código ATC: B01AD12

La proteína C es una glicoproteína anticoagulante dependiente de la vitamina K que se sintetiza en el hígado. Por medio del complejo trombina/trombomodulina se convierte en proteína C activada (PCA) en la superficie endotelial. La PCA es una proteasa sérica con potente efecto anticoagulante, especialmente en presencia de su cofactor, la proteína S. La PCA ejerce su efecto por la inactivación de las formas activadas de los factores V y VIII lo que conduce a un descenso en la formación de trombina. La PCA también ha mostrado tener efectos profibrinolíticos.

La administración intravenosa de CEPROTIN proporciona un aumento inmediato pero temporal de los niveles plasmáticos de proteína C. La sustitución de la proteína C en pacientes deficientes de proteína C permite el control o, si se administra de forma profiláctica, la prevención de las complicaciones trombóticas.

En los análisis de eficacia se incluyen doce casos de profilaxis a corto plazo previa a la cirugía o terapia invasiva y siete casos de profilaxis a largo plazo.

No se ha realizado ningún ensayo clínico en población pediátrica ni neonatal con deficiencia congénita grave de proteína C. Sin embargo, en esta población se han realizado varios estudios reducidos prospectivos y retrospectivos en otras áreas de investigación clínica. La indicación fue la prevención y tratamiento de la púrpura fulminante y trombosis, incluyendo un total de 14 sujetos con edades comprendidas entre 2 días de edad y la adolescencia.

Otra experiencia con CEPROTIN incluye los casos notificados y un ensayo clínico con un total de 69 pacientes pediátricos con deficiencia adquirida de proteína C. Es un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de búsqueda de dosis para la indicación de deficiencia adquirida de proteína C debida a sepsis meningocócica (IMAG 112). Estos informes sugieren que CEPROTIN se tolera bien en niños y neonatos.

Las dosis de los ensayos mencionados anteriormente, los cuales incluyen un total de 83 pacientes, indican que las recomendaciones posológicas para adultos se consideran válidas para el grupo de pacientes neonatos y pediátricos.

En casos raros y excepcionales, en pacientes a los que no se les pudo realizar la administración intravenosa, la perfusión subcutánea de 250-350 UI/kg fue capaz de producir niveles plasmáticos terapéuticos de proteína C.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Para obtener datos farmacocinéticos se evaluaron 21 pacientes asintomáticos con deficiencia homocigótica o doble heterocigótica de proteína C. La actividad plasmática de la proteína C se midió mediante ensayo cromogénico. Las semividas individuales variaron de 4,4 a 15,8 horas utilizando un modelo compartimental y de 4,9 a 14,7 utilizando un método no compartimental. La recuperación incremental individual presentó un rango de 0,50 a 1,76 [(IU/dl)/(IU/kg)]. Los pacientes tenían diferencias significativas en edad, peso corporal y volumen plasmático.

En pacientes con enfermedad trombótica aguda, tanto el aumento de niveles plasmáticos de proteína C como de la semivida pueden estar considerablemente reducidos.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

La proteína C que contiene CEPROTIN es un componente normal del plasma humano y actúa como la proteína endógena. Por tanto, no se considera necesario efectuar estudios experimentales sobre efectos cancerígenos o mutagénicos, sobre todo en especies heterólogas.

Los estudios de toxicidad a dosis única demostraron que incluso dosis varias veces la dosis humana recomendada por kilogramo de peso corporal (10 veces) no producían efectos tóxicos en los roedores.

CEPROTIN no dio efecto mutagénico con el test de Ames.

No se realizaron estudios de toxicidad a dosis repetidas dado que experiencias previas con medicamentos coagulantes demostraron que son de limitado valor. La diferencia entre las especies receptoras y la Proteína C dará como resultado inevitable una respuesta inmune con formación de anticuerpos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Polvo

Albúmina humana  
Cloruro sódico  
Citrato sódico. 2H<sub>2</sub>O

#### Disolvente

Agua esterilizada para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.  
La solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

500 UI y 1000 UI: El polvo CEPROTIN se presenta en viales de vidrio neutro hidrolítico tipo I (500 UI) o hidrolítico tipo II (1000 UI). El disolvente se presenta en viales de vidrio neutro hidrolítico tipo I. Los viales de producto y de solvente están cerrados con tapones de goma de butilo.

Cada envase también contiene:

- una aguja de transferencia
- una aguja filtro

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Reconstituir el polvo liofilizado para solución inyectable CEPROTIN, con el disolvente que se suministra (agua esterilizada para preparaciones inyectables) utilizando la aguja de transferencia estéril. Girar suavemente el vial hasta que se disuelva todo el polvo. Después de la reconstitución la solución es incolora a ligeramente amarillenta y transparente a ligeramente opalescente y esencialmente libre de partículas visibles.

La solución se extrae con la aguja filtro estéril e introduce en la jeringa desechable estéril. Debe utilizarse una aguja filtro nueva para extraer el CEPROTIN reconstituido de cada vial. La solución debe desecharse si contiene partículas visibles.

La solución reconstituida debe administrarse inmediatamente por inyección intravenosa.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.



**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Baxter AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Viena, Austria

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/01/190/002

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 16 julio 2001  
Fecha de la última renovación: 16 julio 2006

**10 FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

<{Día/mes/año}>

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

Baxter AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Viena  
Austria

Nombre y dirección del(de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Baxter AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Viena  
Austria

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

- **Liberación oficial de los lotes**

De conformidad con el Artículo 114 de la Directiva 2001/83/CE modificada, la liberación oficial de los lotes será realizada por un laboratorio estatal o uno designado a tal efecto.

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

CEPROTIN 500 UI<sup>1</sup>  
Polvo y disolvente para solución inyectable  
Proteína C humana

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Un vial proporciona 100 UI de proteína C humana por ml tras reconstituir según se recomienda.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Albúmina humana, cloruro sódico y citrato sódico. 2H<sub>2</sub>O.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Contenido:  
Polvo y disolvente para solución inyectable.  
Una aguja de transferencia y una aguja filtro.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía intravenosa.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

Cad.:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera. Mantener en el envase original para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Baxter AG  
A-1221 Viena, Austria

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/01/190/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Ceprotin 500

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

CEPROTIN 500 UI  
Polvo para solución inyectable.  
Proteína C Humana  
IV

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

Un vial proporciona 100 UI de proteína C humana por ml tras reconstituir según se recomienda.

**6. OTROS**

**AGUA PARA PREPARACIONES INYECTABLES**

5 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables

**FECHA DE CADUCIDAD.**

Cad.:

**NÚMERO DE LOTE.**

Lote.:

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

CEPROTIN 1000 UI<sup>1</sup>  
Polvo y disolvente para solución inyectable  
Proteína C humana

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Un vial proporciona 100 UI de proteína C humana por ml tras reconstituir según se recomienda.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Albúmina humana, cloruro sódico y citrato sódico.2H<sub>2</sub>O.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Contenido:  
Polvo y disolvente para solución inyectable.  
Una aguja de transferencia y una aguja filtro.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía intravenosa.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

Cad.:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera. Mantener en el envase original para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Baxter AG  
A-1221 Viena, Austria

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/01/190/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Ceprotin 1000

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

CEPROTIN 1000 UI  
Polvo para solución inyectable.  
Proteína C Humana  
IV

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

Un vial proporciona 100 UI de proteína C humana por ml tras reconstituir según se recomienda.

**6. OTROS**

**AGUA PARA PREPARACIONES INYECTABLES**

10 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables.

**FECHA DE CADUCIDAD.**

Cad.:

**NÚMERO DE LOTE.**

Lote.:

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el usuario**

### **CEPROTIN 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable.** Proteína C humana

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es CEPROTIN y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar CEPROTIN
3. Cómo usar CEPROTIN
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de CEPROTIN
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es CEPROTIN y para qué se utiliza**

CEPROTIN pertenece a una clase de medicamentos denominados antitrombóticos. Este medicamento contiene Proteína C, una proteína natural sintetizada en el hígado y presente en su sangre. La Proteína C tiene un papel importante en la prevención de la formación excesiva de coágulos y, por tanto, se utiliza prevenir y/o tratar la trombosis intravascular.

CEPROTIN se utiliza en el tratamiento y prevención de lesiones trombóticas y hemorrágicas (denominadas púrpura fulminante) en pacientes con deficiencia congénita grave de proteína C. Adicionalmente, CEPROTIN puede utilizarse para tratar una complicación rara de un medicamento que previene la formación de trombos en la sangre (medicación anticoagulante denominada cumarina) que puede dar lugar a lesiones cutáneas graves (necrosis).

Además CEPROTIN se utiliza para prevenir la trombosis en pacientes con deficiencia congénita grave de proteína C si se dan una o más de las siguientes situaciones:

- si es inminente la cirugía o la terapia invasiva
- mientras se inicia la terapia cumarínica (medicación anticoagulante)
- cuando la terapia cumarínica no es suficiente
- cuando la terapia cumarínica no es posible

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar CEPROTIN**

##### **No use CEPROTIN**

- si es alérgico a la Proteína C humana o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6) incluyendo la proteína de ratón o la heparina.

Sin embargo, en caso de complicaciones trombóticas que pongan en peligro la vida, su médico decidirá si debe continuar el tratamiento con CEPROTIN o no.



## **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a usar CEPROTIN. Tenga especial cuidado con CEPROTIN, si se producen síntomas de alergia. Los síntomas de alergia incluyen exantema, urticaria, dificultad para respirar, descenso de la tensión arterial, opresión del pecho y shock. Si se producen dichos síntomas durante la administración de CEPROTIN, se debe parar la inyección. Dichos síntomas pueden constituir una reacción alérgica a cualquiera de los componentes, a la proteína de ratón o a la heparina. El medicamento puede contener elementos traza de heparina y/o proteína de ratón como resultado del proceso de fabricación. Si se producen dichas reacciones, su médico decidirá cuál es el tratamiento más adecuado.

Si se utiliza el medicamento en pacientes con deficiencia congénita grave de proteína C, pueden desarrollarse anticuerpos inhibidores de la proteína C que pueden inhibir la proteína C y por lo tanto disminuir el efecto del medicamento. Sin embargo, hasta la fecha, esto no se ha observado en los ensayos clínicos.

Cuando se elaboran medicamentos a partir de sangre o plasma humanos, se tienen en cuenta ciertas medidas para prevenir la transmisión de infecciones a pacientes. Estas incluyen una selección cuidadosa de los donantes de plasma y sangre, para asegurarse de excluir a aquellos en situación de riesgo de ser portadores de infecciones, y el control en las donaciones individuales y los bancos de plasma de signos de virus/infecciones. Los fabricantes de estos medicamentos también incluyen etapas en el procesado de la sangre o plasma que puedan inactivar o eliminar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humanos no es posible descartar totalmente la transmisión de enfermedades infecciosas. Esto se refiere también a virus desconocidos o emergentes u otros posibles tipos de infección.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), y para los virus no encapsulados de la hepatitis A. Las medidas tomadas pueden no ser suficientes frente a virus no encapsulados, como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para mujeres embarazadas (infección fetal) y para individuos con el sistema inmunológico deprimido o con algún tipo de anemia (p. ej. anemia hemolítica).

Su médico puede recomendarle una vacunación apropiada frente a la hepatitis A y B si usted recibe frecuentemente el factor VIII derivado de plasma humano.

### **Uso de CEPROTIN con otros medicamentos**

En la actualidad no se conoce ninguna interacción con otros medicamentos. Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Si cambia de tratamiento con anticoagulantes orales, el tratamiento con CEPROTIN debe continuar hasta que el nivel en sangre del medicamento anticoagulante oral sea adecuado y estable.

### **Uso de CEPROTIN con alimentos y bebidas**

No aplicable.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Su médico decidirá si CEPROTIN puede utilizarse durante el embarazo o la lactancia.

## **Conducción y uso de máquinas**

CEPROTIN no tiene influencia sobre la capacidad de conducir o de utilizar máquinas.

## **Información importante sobre algunos componentes de CEPROTIN**

Dado que la cantidad de sodio en la dosis diaria máxima puede exceder de 200 mg, puede ser perjudicial para personas con dieta baja en sodio.

### **3. Cómo usar CEPROTIN**

CEPROTIN está destinado para administración intravenosa (perfusión dentro de una vena). Le será administrado bajo la estrecha supervisión de un médico con experiencia en la terapia de sustitución con factores de coagulación/inhibidores donde es posible la monitorización de la actividad de proteína C. La dosificación variará dependiendo de su condición y peso corporal.

#### **Dosis**

La dosis, la frecuencia de la administración y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de proteína C así como de su estado clínico y sus niveles plasmáticos de proteína C. Estos deben ajustarse en base a la eficacia clínica y los resultados de laboratorio.

Inicialmente debe conseguirse una actividad de proteína C del 100% y la actividad debe mantenerse por encima del 25% a lo largo de la duración del tratamiento.

Debe administrarse una dosis inicial de 60 a 80 UI/kg. Su médico obtendrá varias muestras de sangre para determinar durante cuánto tiempo se mantiene la proteína C en su cuerpo.

Se recomienda la medición de la actividad de la proteína C utilizando substratos cromogénicos para la determinación de su nivel plasmático de proteína C antes y durante el tratamiento con CEPROTIN.

La dosis debe determinarse en base a la actividad de la proteína C medida en laboratorio. En el caso de un suceso trombótico agudo la determinación debe realizarse cada 6 horas hasta que el paciente se estabilice, posteriormente dos veces al día y siempre inmediatamente antes de la siguiente inyección. Debe tenerse en cuenta que la semivida de la proteína C se puede acortar gravemente en ciertas situaciones clínicas como la trombosis aguda con púrpura fulminante y necrosis cutánea.

Si tiene una enfermedad hepática o renal, por favor informe a su médico, dado que tendría que ajustarle el tratamiento de la forma adecuada.

Si usted cambia a profilaxis permanente con anticoagulantes orales, la sustitución de la proteína C sólo se suspenderá cuando se obtenga una anticoagulación estable (ver “información importante sobre algunos de los componentes de CEPROTIN”).

Si usted recibe administración profiláctica de proteína C, se pueden necesitar niveles valle más altos en situaciones que presenten un riesgo aumentado de trombosis (tales como infección, trauma o intervención quirúrgica).

Su médico podrá ajustar su tratamiento de la forma adecuada si usted tiene resistencia a la PCA, lo que constituye un factor de riesgo tromboembólico que está presente en hasta el 5% de la población de Europa.

#### **Administración**

CEPROTIN le será administrado por inyección intravenosa tras reconstituir el polvo liofilizado para solución inyectable, con agua esterilizada para preparaciones inyectables. Se recomienda

encarecidamente registrar el nombre y el número de lote del producto cada vez que usted recibe una dosis de CEPROTIN para mantener un registro de los lotes utilizados.

Reconstituya el polvo liofilizado de CEPROTIN para solución inyectable con el disolvente que se suministra (agua esterilizada para preparaciones inyectables) utilizando la aguja de transferencia estéril. Haga girar suavemente el vial hasta que se haya disuelto todo el polvo.

Una vez reconstituida, se extrae la solución con la aguja filtro estéril y se pasa a una jeringuilla desechable estéril. Debe utilizarse una aguja filtro estéril nueva para cada vial de CEPROTIN reconstituido. La solución debe desecharse si contiene partículas visibles.

La solución reconstituida debe ser administrada inmediatamente, por inyección intravenosa.

CEPROTIN debe administrarse a una velocidad de inyección máxima de 2 ml por minuto. En niños con peso corporal inferior a 10 kg, la velocidad de inyección no debe exceder de 0,2 ml/kg/min.

La solución no utilizada, los viales vacíos y las agujas y jeringas utilizadas deben ser eliminados adecuadamente.

La frecuencia y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de su déficit de proteína C, de los resultados de la determinación de los niveles de proteína C en su plasma, así como de la localización y el grado de la trombosis.

En caso de trombosis aguda, puede administrarse CEPROTIN cada 6 horas. Según disminuya la tendencia a la formación de trombos puede reducirse la frecuencia.

#### **Si usa más CEPROTIN del que debe**

Se recomienda cumplir con el nivel de dosis y frecuencia de administración recomendada por su médico. En caso de administrar más CEPROTIN del recomendado, informe a su médico tan pronto como sea posible.

#### **Si olvidó usar CEPROTIN**

No aplicable.

#### **Si interrumpe el tratamiento con CEPROTIN**

No deje de usar CEPROTIN sin consultar con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Puede notar alguno de los siguientes efectos adversos después de la administración de CEPROTIN:

- Como con cualquier medicamento administrado por perfusión en vena, es posible que se produzcan reacciones alérgicas incluyendo reacciones graves y que pongan en peligro la vida (anafilaxia). Debe estar advertido de los signos iniciales de reacciones alérgicas tales como ardor y picor en la zona de inyección, escalofríos, rubor, exantema, urticaria, dificultad para respirar, náuseas, dolor de cabeza, letargo, descenso de la presión sanguínea y opresión del pecho.

- Los siguientes efectos adversos fueron observados raramente durante ensayos clínicos (menos de 1 caso por 1.000 administraciones proporcionadas a pacientes): picor (prurito), erupción y mareo.
- En la experiencia post-comercialización se ha observado inquietud, aumento de la sudoración y dolor y enrojecimiento en la zona de inyección.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de CEPROTIN**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar el envase en el embalaje exterior original para protegerlo de la luz.

La solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de CEPROTIN**

Polvo:

- El principio activo es Proteína C humana
- Los demás componentes son albúmina humana, cloruro sódico y citrato sódico.2H<sub>2</sub>O.

Disolvente: Agua esterilizada para preparaciones inyectables.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

CEPROTIN se presenta como polvo y disolvente para solución inyectable y es un polvo o sólido fácilmente desmenuzable de color blanco o blanquecino. Después de la reconstitución la solución es de incolora a ligeramente amarillenta y transparente a ligeramente opalescente y esencialmente libre de partículas visibles.

Cada envase también contiene una aguja de transferencia y una aguja filtro.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

BAXTER AG  
 Industriestrasse 67  
 A-1221 Viena Austria

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

Shire Belgium SPRL  
Tél/Tel: +32 2 711 02 30

**БЪЛГАРИЯ**

Баксалта България ЕООД  
тел.: + 359 2 926 4348

**Česká republika**

SHIRE CZECH s.r.o.  
Tel:+420 225 379 700

**Danmark**

Shire Denmark A/S  
Tlf: +45 32 70 12 00

**Deutschland**

Shire Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0) 30 206 5820

**Eesti**

Baxalta Estonia OÜ  
Tel.: +370 694 41226

**Ελλάδα**

Baxalta Ελλάς Μ. ΕΠΕ  
Τηλ.: +30-21027 80 000

**España**

Shire Pharmaceuticals Ibérica S.L.  
Tel: +34915 500 691

**France**

Shire France  
Tél:+33-140 67 33 00

**Hrvatska**

Baxalta d.o.o.  
Tel:+386 1 420 1691

**Ireland**

Baxalta UK Limited  
Tel:+44 1 635 798 777

**Ísland**

Shire Sweden AB  
Sími: +46 8 544 964 00

**Italia**

Shire Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 65 535 096

**Lietuva**

UAB Baxalta Lithuania  
Tel:+370 694 14226

**Luxembourg/Luxemburg**

Shire Belgium SPRL  
Tél/Tel: +32 2 711 02 30

**Magyarország**

Baxalta Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 202 1981

**Malta**

Baxalta UK Limited  
Tel.: +44 1 635 798 777

**Nederland**

Shire Netherlands B.V.  
Tel:+31 203485 200

**Norge**

Shire Norway AS  
Tlf: +47-22 585 000

**Österreich**

Shire Austria GmbH  
Tel.: +43 (0)1 20100-0

**Polska**

Shire Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 223 03 00

**Portugal**

Shire Pharmaceuticals Portugal, Lda  
Tel.: +351 213 500 220

**România**

Baxalta S.R.L.  
Tel.: + 4031 860 6200

**Slovenija**

Baxalta d.o.o.  
Tel.: +386 1 420 1691

**Slovenská republika**

Baxalta Slovakia, s.r.o.  
Tel: +421 2 2039 9300

**Suomi/Finland**

Shire Finland Oy  
Puh/Tel: +358201 478 200

**Κύπρος**

Proton Medical (Cyprus) Ltd  
Τηλ.: +357 22 20 4600

**Sverige**

Shire Sweden AB  
Tel:+46-8544 964 00

**Latvija**

UAB Baxalta Lithuania  
Tel.:+370 694 14226

**United Kingdom**

Baxalta UK Limited  
Tel: +44 1 635 798 777

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **Prospecto: información para el usuario**

### **CEPROTIN 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable.** Proteína C humana

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es CEPROTIN y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar CEPROTIN
3. Cómo usar CEPROTIN
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de CEPROTIN
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es CEPROTIN y para qué se utiliza**

CEPROTIN pertenece a una clase de medicamentos denominados antitrombóticos. Este medicamento contiene Proteína C que se sintetiza en el hígado y que también está presente en su sangre. La Proteína C tiene un papel importante en la prevención de la formación excesiva de coágulos, y, por tanto, se utiliza para prevenir y/o tratar la trombosis intravascular.

CEPROTIN se utiliza en el tratamiento y prevención de lesiones trombóticas y hemorrágicas (denominadas púrpura fulminante) en pacientes con deficiencia congénita grave de proteína C. Adicionalmente, CEPROTIN puede utilizarse para tratar una complicación rara de un medicamento que previene la formación de trombos en la sangre (medicación anticoagulante denominada cumarina) que puede dar lugar a lesiones cutáneas graves (necrosis).

Además CEPROTIN se utiliza para prevenir la trombosis en pacientes con deficiencia congénita grave de proteína C si se dan una o más de las siguientes situaciones:

- si es inminente la cirugía o la terapia invasiva
- mientras se inicia la terapia cumarínica (medicación anticoagulante)
- cuando la terapia cumarínica no es suficiente
- cuando la terapia cumarínica no es posible

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar CEPROTIN**

##### **No use CEPROTIN**

- si es alérgico a la Proteína C humana o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6) incluyendo la proteína de ratón o la heparina.

Sin embargo, en caso de complicaciones trombóticas que pongan en peligro la vida, su médico decidirá si debe continuar el tratamiento con CEPROTIN o no.

## **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a usar CEPROTIN. Tenga especial cuidado con CEPROTIN, si se producen síntomas de alergia. Los síntomas de alergia incluyen exantema, urticaria, dificultad para respirar, descenso de la tensión arterial, opresión del pecho y shock. Si se producen dichos síntomas durante la administración de CEPROTIN, se debe parar la inyección. Dichos síntomas pueden constituir una reacción alérgica a cualquiera de los componentes, a la proteína de ratón o a la heparina. El medicamento puede contener elementos traza de heparina y/o proteína de ratón como resultado del proceso de fabricación. Si se producen dichas reacciones, su médico decidirá cuál es el tratamiento más adecuado.

Si se utiliza el medicamento en pacientes con deficiencia congénita grave de proteína C, pueden desarrollarse anticuerpos inhibidores de la proteína C que pueden inhibir la proteína C y por lo tanto disminuir el efecto del medicamento. Sin embargo, hasta la fecha, esto no se ha observado en los ensayos clínicos.

Cuando se elaboran medicamentos a partir de sangre o plasma humanos, se tienen en cuenta ciertas medidas para prevenir la transmisión de infecciones a pacientes. Estas incluyen una selección cuidadosa de los donantes de plasma y sangre, para asegurarse de excluir a aquellos en situación de riesgo de ser portadores de infecciones, y el control en las donaciones individuales y los bancos de plasma de signos de virus/infecciones. Los fabricantes de estos medicamentos también incluyen etapas en el procesado de la sangre o plasma que puedan inactivar o eliminar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humanos no es posible descartar totalmente la transmisión de enfermedades infecciosas. Esto se refiere también a virus desconocidos o emergentes u otros posibles tipos de infección.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), y para los virus no encapsulados de la hepatitis A. Las medidas tomadas pueden no ser suficientes frente a virus no encapsulados, como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para mujeres embarazadas (infección fetal) y para individuos con el sistema inmunológico deprimido o con algún tipo de anemia (p. ej. anemia hemolítica).

Su médico puede recomendarle una vacunación apropiada frente a la hepatitis A y B si usted recibe frecuentemente el factor VIII derivado de plasma humano.

### **Uso de CEPROTIN con otros medicamentos**

En la actualidad no se conoce ninguna interacción con otros medicamentos. Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Si cambia de tratamiento con anticoagulantes orales, el tratamiento con CEPROTIN debe continuar hasta que el nivel en sangre del medicamento anticoagulante oral sea adecuado y estable.

### **Uso de CEPROTIN con alimentos y bebidas**

No aplicable.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Su médico decidirá si CEPROTIN puede utilizarse durante el embarazo y el periodo de lactancia.



## **Conducción y uso de máquinas**

CEPROTIN no tiene influencia sobre la capacidad de conducir o de utilizar máquinas.

## **Información importante sobre algunos componentes de CEPROTIN**

Dado que la cantidad de sodio en la dosis diaria máxima puede exceder de 200 mg, puede ser perjudicial para personas con dieta baja en sodio.

### **3. Cómo usar CEPROTIN**

CEPROTIN está destinado para administración intravenosa (perfusión dentro de una vena). Le será administrado bajo la estrecha supervisión de un médico con experiencia en la terapia de sustitución con factores de coagulación/inhibidores donde es posible la monitorización de la actividad de proteína C. La dosificación variará dependiendo de su condición y peso corporal.

#### **Dosis**

La dosis, la frecuencia de la administración y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de proteína C así como de su estado clínico y sus niveles plasmáticos de proteína C. Estos deben ajustarse en base a la eficacia clínica y los resultados de laboratorio.

Inicialmente debe conseguirse una actividad de proteína C del 100% y la actividad debe mantenerse por encima del 25% a lo largo de la duración del tratamiento.

Debe administrarse una dosis inicial de 60 a 80 UI/kg. Su médico obtendrá varias muestras de sangre para determinar durante cuánto tiempo se mantiene la proteína C en su cuerpo.

Se recomienda la medición de la actividad de la proteína C utilizando sustratos cromogénicos para la determinación de su nivel plasmático de proteína C antes y durante el tratamiento con CEPROTIN.

La dosis debe determinarse en base a la actividad de la proteína C medida en laboratorio. En el caso de un suceso trombótico agudo la determinación debe realizarse cada 6 horas hasta que el paciente se estabilice, posteriormente dos veces al día y siempre inmediatamente antes de la siguiente inyección. Debe tenerse en cuenta que la semivida de la proteína C se puede acortar gravemente en ciertas situaciones clínicas como la trombosis aguda con púrpura fulminante y necrosis cutánea.

Si tiene una enfermedad hepática o renal, por favor informe a su médico, dado que tendría que ajustarle el tratamiento de la forma adecuada.

Si usted cambia a profilaxis permanente con anticoagulantes orales, la sustitución de la proteína C sólo se suspenderá cuando se obtenga una anticoagulación estable (ver “información importante sobre algunos de los componentes de CEPROTIN”).

Si usted recibe administración profiláctica de proteína C, se pueden necesitar niveles valle más altos en situaciones que presenten un riesgo aumentado de trombosis (tales como infección, trauma o intervención quirúrgica).

Su médico podrá ajustar su tratamiento de la forma adecuada si usted tiene resistencia a la PCA, lo que constituye un factor de riesgo tromboembólico que está presente en hasta el 5% de la población de Europa.

#### **Administración**

CEPROTIN le será administrado por inyección intravenosa tras reconstituir el polvo liofilizado para solución inyectable, con agua esterilizada para preparaciones inyectables. Se recomienda

encarecidamente registrar el nombre y el número de lote del producto cada vez que usted recibe una dosis de CEPROTIN para mantener un registro de los lotes utilizados.

Reconstituya el polvo liofilizado de CEPROTIN para solución inyectable con el disolvente que se suministra (agua esterilizada para preparaciones inyectables) utilizando la aguja de transferencia estéril. Haga girar suavemente el vial hasta que se haya disuelto todo el polvo.

Una vez reconstituida, se extrae la solución con la aguja filtro estéril y se pasa a una jeringuilla desechable estéril. Debe utilizarse una aguja filtro estéril nueva para cada vial de CEPROTIN reconstituido. La solución debe desecharse si contiene partículas visibles.

La solución reconstituida debe ser administrada inmediatamente, por inyección intravenosa.

CEPROTIN debe administrarse a una velocidad de inyección máxima de 2 ml por minuto. En niños con peso corporal inferior a 10 kg, la velocidad de inyección no debe exceder de 0,2 ml/kg/min.

La solución no utilizada, los viales vacíos y las agujas y jeringas utilizadas deben ser eliminados adecuadamente.

La frecuencia y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de su déficit de proteína C, de los resultados de la determinación de los niveles de proteína C en su plasma, así como de la localización y el grado de la trombosis.

En caso de trombosis aguda, puede administrarse CEPROTIN cada 6 horas. Según disminuya la tendencia a la formación de trombos puede reducirse la frecuencia.

#### **Si usa más CEPROTIN del que debe**

Se recomienda cumplir con el nivel de dosis y frecuencia de administración recomendada por su médico. En caso de administrar más CEPROTIN del recomendado, informe a su médico tan pronto como sea posible.

#### **Si olvidó usar CEPROTIN**

No aplicable.

#### **Si interrumpe el tratamiento con CEPROTIN**

No deje de usar CEPROTIN sin consultar con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Puede notar alguno de los siguientes efectos adversos después de la administración de CEPROTIN:

- Como con cualquier medicamento administrado por perfusión en vena, es posible que se produzcan reacciones alérgicas incluyendo reacciones intensas y que pongan en peligro la vida (anafilaxia).  
Debe estar advertido de los signos iniciales de reacciones alérgicas tales como ardor y picor en la zona de inyección, escalofríos, rubor, exantema, urticaria, dificultad para respirar, náuseas, dolor de cabeza, letargo, descenso de la presión sanguínea y opresión del pecho.

- Los siguientes efectos adversos fueron observados raramente durante ensayos clínicos (menos de 1 caso por 1.000 administraciones proporcionadas a pacientes): manchas con inflamación (urticaria), picor (prurito), erupción y mareo.
- En la experiencia post-comercialización se ha observado inquietud, aumento de la sudoración y dolor y enrojecimiento en la zona de inyección.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de CEPROTIN**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar el envase en el embalaje exterior original para protegerlo de la luz.

La solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de CEPROTIN**

Polvo:

- El principio activo es Proteína C humana
  - Los demás componentes son albúmina humana, cloruro sódico y citrato sódico.2H<sub>2</sub>O.
- Disolvente: Agua para preparaciones inyectables

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

CEPROTIN se presenta como polvo y disolvente para solución inyectable y es un polvo o sólido fácilmente desmenuzable de color blanco o blanquecino. Después de la reconstitución la solución es de incolora a ligeramente amarillenta y transparente a ligeramente opalescente y esencialmente libre de partículas visibles.

Cada envase también contiene una aguja de transferencia y una aguja filtro.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

BAXTER AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Viena Austria

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

Shire Belgium SPRL  
Tél/Tel: +32 2 711 02 30

**БЪЛГАРИЯ**

Баксалта България ЕООД  
тел.: + 359 2 926 4348

**Česká republika**

SHIRE CZECH s.r.o.  
Tel. +420 225 379 700

**Danmark**

Shire Denmark A/S  
Tlf:+4532 70 12 00

**Deutschland**

Shire Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0) 30 206 5820

**Eesti**

Baxalta Estonia OÜ  
Tel.: +370 694 14226

**Ελλάδα**

Baxalta Ελλάς Μ.ΕΠΕ  
Τηλ:+30-210-27 80 000

**España**

Shire Pharmaceuticals Ibérica S.L.  
Tel.: +34915 500 691

**France**

Shire France  
Tél:+33-140 67 33 00

**Hrvatska**

Baxalta d.o.o.  
Tel: +386 1 420 1691

**Ireland**

Baxalta UK Limited  
Tel: +44 1 635 798 777

**Ísland**

Shire Sweden AB  
Sími: +46 8 544 964 00

**Italia**

Shire Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 65 535 096

**Lietuva**

UAB Baxalta Lithuania  
Tel.: +370 694 14226

**Luxembourg/Luxemburg**

Shire Belgium SPRL  
Tél/Tel:+32 2 711 02 30

**Magyarország**

Baxalta Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 202 1981

**Malta**

Baxalta UK Limited  
Tel.: +44 1635 798 777

**Nederland**

Shire Netherlands B.V.  
Tel: +31 203485 200

**Norge**

Shire Norway AS  
Tlf: +47-22 585 000

**Österreich**

Shire Austria GmbH  
Tel.: +43 (0)1 20100-0

**Polska**

Shire Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 223 03 00

**Portugal**

Shire Pharmaceuticals Portugal, Lda  
Tel.: +351 213 500 220

**România**

Baxalta S.R.L.  
Tel.: + 4031 860 6200

**Slovenija**

Baxalta d.o.o.  
Tel.: +386 1 420 1691

**Slovenská republika**

Baxalta Slovakia, s.r.o.  
Tel: +421 2 2039 9300

**Suomi/Finland**

Shire Finland Oy  
Puh/Tel: +358201 478 200

**Κύπρος**

Proton Medical (Cyprus) Ltd  
Τηλ.: +357 22 20 4600

**Sverige**

Shire Sweden AB  
Tel.: +46-8544 964 00

**Latvija**

Uab Baxalta Lithuania  
Tel.: +370 694 14226

**United Kingdom**

Baxalta UK Limited  
Tel: +44 1 635 798 777

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.