



**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CEPROTIN® 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Protein C aus humanem Plasma, gereinigt durch monoklonale Mausantikörper. CEPROTIN 500 I.E.\* ist ein Pulver, das pro Behältnis nominal 500 I.E. humanes Protein C enthält. Nach Auflösen in 5 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke enthält das Produkt ungefähr 100 I.E./ml humanes Protein C.

Die Wirksamkeit (I.E.) wird unter Anwendung eines chromogenen Substrats in Gegenüberstellung mit dem Internationalen Standard der World Health Organisation (WHO) ermittelt.

\*1 Internationale Einheit (I.E.) Protein C entspricht der amidolytisch gemessenen Aktivität von Protein C in 1 ml Normalplasma.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 22,5 mg Natrium pro Durchstechflasche. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Humanes Protein C, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Lyophilisiertes weißes oder cremefarbenes Pulver oder kompakte Trockensubstanz. Der pH-Wert der rekonstituierten Lösung liegt zwischen 6,7 und 7,3. Die Osmolalität beträgt mindestens 240 mosmol/kg.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

CEPROTIN ist zur Prophylaxe und Behandlung von Purpura fulminans, Cumarin-induzierter Hautnekrose und venösen thrombotischen Ereignissen bei Patienten mit schwerem kongenitalem Protein C-Mangel indiziert.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung mit CEPROTIN sollte nur unter Aufsicht eines in der Substitutionstherapie mit Blutgerinnungsfaktoren/-inhibitoren erfahrenen Arztes unter Überwachung der Protein C-Aktivität erfolgen.

Dosierung

Die Dosierung sollte anhand der Laborergebnisse für jeden Einzelpatienten bestimmt werden.

*Behandlung akuter Episoden und Kurzzeitprophylaxe (einschließlich invasiver Verfahren)*

Anfänglich sollte eine Protein C-Aktivität von 100 % (1 I.E./ml) erreicht und für die Dauer der Behandlung bei über 25 % beibehalten werden.

Zur Bestimmung der Recovery und der Halbwertszeit wird eine Initialdosis von 60–80 I.E./kg angeraten. Vor und während der Behandlung mit CEPROTIN wird die Bestimmung des Protein C-Plasmaspiegels des Patienten

mittels Messung der Protein C-Aktivität unter Verwendung chromogener Substrate empfohlen.

Die Dosierung hängt von den Ergebnissen der Laborbestimmung der Protein C-Aktivität ab. Im Falle eines akuten thrombotischen Ereignisses sollte die Protein C-Aktivität bis zur Stabilisierung des Patienten alle 6 Stunden, danach 2 x täglich, und stets unmittelbar vor der nächsten Injektion bestimmt werden. Es ist zu beachten, dass die Halbwertszeit von Protein C in bestimmten klinischen Situationen, wie z. B. bei akuter Thrombose mit Purpura fulminans und Hautnekrose, stark verkürzt sein kann.

Bei einem zufriedenstellenden Ansprechen auf die CEPROTIN-Injektion (Bestimmung mittels chromogenem Testsystem) kann die Dosierung allmählich auf eine Verabreichung alle 12 Stunden verringert werden, unter Sicherstellung einer Protein C-Aktivität mit Minimalspiegeln über 25 % (> 0,25 I.E./ml).

Patienten, die in der Akutphase ihrer Erkrankung behandelt werden, können einen viel geringeren Anstieg der Protein C-Aktivität aufweisen. Die große Bandbreite an individuellen Reaktionen zeigt, dass der Effekt von CEPROTIN auf die Blutgerinnungsparameter regelmäßig überprüft werden sollte.

Bei Patienten, die Protein C prophylaktisch erhalten, können bei erhöhtem Thromboseisiko (wie z. B. bei Infektionen, Verletzungen oder chirurgischen Eingriffen) höhere Minimalspiegel im Blut angezeigt sein.

*Langzeitprophylaxe*

Für die Langzeitprophylaxe sollte eine Dosis von 45 bis 60 I.E./kg alle 12 Stunden verabreicht werden. Die Protein C-Aktivität sollte gemessen werden, um Minimalspiegel von 25 % oder höher sicherzustellen. Dosis oder Häufigkeit der Infusionen sollten entsprechend angepasst werden.

In Ausnahmefällen konnten bei Patienten ohne intravenösen Zugang mit einer subkutanen Infusion von 250–350 I.E./kg therapeutische Protein C-Plasmaspiegel erreicht werden.

*Kombinationstherapie*

Bei einer Umstellung auf eine Dauerprophylaxe mit oralen Antikoagulantien darf die Protein C-Substitution erst dann abgesetzt werden, wenn eine stabile Antikoagulation erreicht wurde (siehe Abschnitt 4.5). Zudem ist es am Beginn einer oralen Antikoagulationstherapie ratsamer, mit einer niedrigen Dosis zu beginnen und diese langsam zu steigern, als eine standardisierte Anfangsdosis zu verwenden.

Zu Beginn einer Kombinationstherapie mit Antikoagulantien (insbesondere Vitamin-K-Antagonisten) und Protein C sollte vor Beginn der Antikoagulationstherapie eine stabile Protein C-Aktivität über 0,25 I.E./ml (chromogenes Testsystem) erreicht sein. Eine sorgfältige Überwachung des INR-Werts (international normalized ratio) wird empfohlen. Bei der Kombination von Protein C-Konzentrat und -Antikoagulantien sollte der Minimalspiegel von Protein C bei 10 % oder mehr liegen.

Besondere Patientengruppen

*Kinder und Jugendliche*

Auch wenn nur begrenzt klinische Daten zu Kindern vorliegen (insgesamt 83 Patienten aus Fallberichten und einer Studie), werden die für Erwachsene geltenden Dosierungsrichtlinien auch für Neugeborene und pädiatrische Patienten als gültig erachtet (siehe Abschnitt 5.1).

*Aktivierter Protein C (APC)-Resistenz*

Zu Patienten mit **kombiniertem** schwerem kongenitalem Protein C-Mangel **und** APC-Resistenz liegen nur eingeschränkte klinische Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von CEPROTIN vor.

*Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CEPROTIN bei Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung ist nicht erwiesen. Patienten mit solchen Erkrankungen sollten engmaschig überwacht werden.

Art der Anwendung

CEPROTIN wird nach Auflösen des Pulvers zur Herstellung einer Injektion in sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke als intravenöse Injektion verabreicht.

CEPROTIN sollte mit einer maximalen Injektionsgeschwindigkeit von 2 ml pro Minute verabreicht werden. Ausgenommen sind Kinder mit einem Körpergewicht von < 10 kg; hier sollte eine Injektionsgeschwindigkeit von 0,2 ml/kg/min nicht überschritten werden.

Wie bei jedem anderen intravenösen proteinhaltigen Produkt sind allergische Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. Für den Fall, dass akute und lebensbedrohliche allergische Symptome auftreten, sollte die Verabreichung unbedingt in Einrichtungen erfolgen, in denen die für lebenserhaltende Maßnahmen erforderliche Ausrüstung zur Verfügung steht.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Maus-Protein oder Heparin, außer zur Behandlung von lebensbedrohlichen thrombotischen Komplikationen.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit

Da das Risiko einer allergischen Überempfindlichkeitsreaktion nicht ausgeschlossen werden kann, sollten die Patienten auf deren erste Anzeichen wie Ausschlag, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Atemnot, Hypotension und Anaphylaxie hingewiesen werden. Wenn diese Symptome auftreten, müssen die Patienten unbedingt den Arzt informieren. Unverzögliche Beendigung der Injektion ist angezeigt.



Bei Auftreten von Schocksymptomen sollte die Behandlung nach den Regeln der modernen Schocktherapie erfolgen.

Inhibitoren

Bei Patienten mit schwerem kongenitalem Protein C-Mangel kann es bei der Anwendung des Präparats zur Bildung von Antikörpern gegen Protein C kommen.

Übertragbare Erreger

Standardmaßnahmen zur Verhinderung von Infektionen, die durch aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln übertragen werden können, schließen die Auswahl der Spender, die Testung der Einzelspenden und der Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker und die Durchführung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Abtrennung von Viren mit ein. Trotzdem sind bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln Infektionskrankheiten durch Übertragung von Erregern – auch bislang unbekannter Natur – nicht völlig auszuschließen.

Diese Maßnahmen werden für umhüllte Viren wie z. B. HIV, HBV und HCV sowie für das nicht-umhüllte Virus HAV für wirksam erachtet.

Diese Maßnahmen können bei manchen nicht-umhüllten Viren, wie z. B. Parvovirus B19, eingeschränkt wirksam sein. Parvovirus B19-Infektionen können bei Schwangeren (foetale Infektion) und Personen mit Immundefekten oder gesteigerter Erythropoese (z. B. haemolytische Anämie) zu schweren Erkrankungen führen.

Wird ein aus menschlichem Plasma hergestelltes Protein C regelmäßig/wiederholt verabreicht, müssen geeignete Impfungen (Hepatitis A und B) in Betracht gezogen werden.

Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)

CEPROTIN kann Spuren von Heparin enthalten. Dadurch kann es zu Heparin-induzierten allergischen Reaktionen kommen, die mit einem raschen Absinken der Thrombozytenzahl einhergehen (HIT). Bei Patienten mit HIT können Symptome wie arterielle und venöse Thrombose, disseminierte intravasale Gerinnung (DIC), Purpura, Petechien und gastrointestinale Blutungen (Melena) auftreten. Bei Verdacht auf HIT muss die Thrombozytenzahl unverzüglich bestimmt, und falls erforderlich, die Therapie mit CEPROTIN abgebrochen werden. Die Diagnose einer HIT wird zudem dadurch erschwert, dass die Symptome bereits bei Patienten in der akuten Phase eines schweren kongenitalen Protein C-Mangels vorhanden sein können. Patienten mit HIT sollten in Zukunft heparinhaltige Arzneimittel vermeiden.

Begleitende Antikoagulantientherapie

Bei der klinischen Anwendung von CEPROTIN haben sich verschiedene Blutungsepisoden gezeigt, für die eine begleitende Antikoagulantientherapie (z. B. Heparin) verantwortlich gemacht werden kann. Es kann aber nicht ganz ausgeschlossen werden, dass auch die Verabreichung von CEPROTIN an diesen Blutungsepisoden mitwirkt.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 22,5 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,1 %

der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g mit der Nahrung.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Zurzeit sind keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln bekannt.

Wechselwirkungen mit Vitamin K-Antagonisten

Bei Patienten, bei denen die Therapie mit oralen Antikoagulantien der Gruppe der Vitamin K-Antagonisten (z. B. Warfarin) begonnen wurde, kann eine vorübergehende Hyperkoagulabilität auftreten, bevor der gewünschte antikoagulatorische Effekt auftritt. Dieser vorübergehende Effekt erklärt sich dadurch, dass Protein C, selbst ein Vitamin K-abhängiges Plasmaprotein, eine kürzere Halbwertszeit als die meisten Vitamin K-abhängigen Proteine (z. B. II, IX und X) hat. Demzufolge wird am Beginn der Behandlung die Aktivität von Protein C schneller herabgesetzt als die der gerinnungsfördernden Faktoren. Daher muss die Protein C-Substitution bei einer Umstellung auf eine Therapie mit oralen Antikoagulantien bis zum Erreichen einer stabilen Antikoagulation fortgesetzt werden. Obwohl bei jedem Patienten am Beginn einer oralen Antikoagulationstherapie eine Warfarin-induzierte Hautnekrose auftreten kann, besteht für Personen mit angeborenem Protein C-Mangel hierfür ein besonderes Risiko. (Siehe Abschnitt 4.2.)

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Obwohl die Anwendung von CEPROTIN bei schwangeren Frauen mit Protein C-Mangel kein Sicherheitsrisiko erkennen ließ, liegen für die Anwendung während der Schwangerschaft keine Sicherheitsdaten aus kontrollierten klinischen Studien vor. Des Weiteren gibt es keine Daten zum Übertritt von Protein C in die Muttermilch. Deshalb sollte der Nutzen während der Schwangerschaft und Stillzeit sorgfältig gegen das mögliche Risiko für Mutter und Kind abgewogen werden und das Produkt nur bei Vorliegen einer eindeutigen Indikation verabreicht werden.

Informationen zur Parvovirus B19-Infektion, siehe Abschnitt 4.4.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

CEPROTIN hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Wie bei jedem intravenös verabreichten Produkt können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Patienten sollen über frühe Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion, die Angioödem, Brennen und Stechen an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Rötung, Ausschlag, Pruritus, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Blutdruckabfall, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Kribbeln, Erbrechen und Atemnot mit einschließen können, informiert werden. Die Patienten sollten angewiesen werden bei Auftreten dieser Symptome unverzüglich den Arzt zu kontaktieren (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Während klinischer Studien mit CEPROTIN wurden bei 1 der 67 eingeschlossenen Patienten insgesamt 3 nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen (UAW) gemeldet (Ausschlag und Pruritus (unter „Überempfindlichkeit“ gruppiert) sowie Schwindelgefühl). Insgesamt wurden 6375 Dosen CEPROTIN verabreicht.

In diesem Abschnitt wurden die folgenden Kategorien für die Häufigkeit verwendet: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die im Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen verteilen sich wie folgt:

Siehe Tabelle unten.

Überwachung nach Markteinführung

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung des Arzneimittels berichtet; die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist nicht bekannt:

**Psychiatrische Erkrankungen:** Ruhelosigkeit

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:** übermäßige Schweißproduktion (Hyperhidrose)

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:** Reaktion an der Injektionsstelle

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehr-

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Bevorzugter Begriff	Häufigkeitskategorie nach Infusionen
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Ausschlag	Selten
		Pruritus	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl	Schwindelgefühl	Selten



lich-Straße 51–59, 63225 Langen, Telefon  
+49 6 10 37 70, Telefax: +49 61 03 77 12  
34, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Bisher wurde kein Fall von Überdosierung nach der Gabe von Protein C-Konzentraten gemeldet.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gruppe Antithrombotika; ATC Code: B01AD12

##### Wirkmechanismus

Protein C ist ein Vitamin K-abhängiges gerinnungshemmendes Glykoprotein, das in der Leber synthetisiert wird. Es wird durch den Thrombin/Thrombomodulin-Komplex an der Endotheloberfläche in APC umgewandelt. APC ist eine Serinprotease mit starkem gerinnungshemmendem Effekt, insbesondere in Anwesenheit seines Cofaktors Protein S. Die Wirkung von APC beruht auf der Inaktivierung der aktivierten Faktoren V und VIII, wodurch die Bildung von Thrombin vermindert wird. APC wurden auch profibrinolytische Eigenschaften nachgewiesen.

Die intravenöse Verabreichung von CEPROTIN gewährleistet den unmittelbaren jedoch temporären Anstieg von Protein C-Plasmaspiegeln. Die Substitution von Protein C bei Patienten mit Protein C-Mangel ermöglicht die Kontrolle oder – bei prophylaktischer Anwendung – die Vorbeugung von thrombotischen Komplikationen.

##### Klinische Wirksamkeit

Es wurde eine prospektive, multizentrische, offene, nicht-randomisierte, dreiteilige, klinische Phase-2/3-Studie bei Patienten mit schwerem kongenitalem Protein C-Mangel zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Protein C-Konzentrat durchgeführt (Pivotstudie 400101). An dieser Studie nahmen 18 Personen mit schwerem kongenitalem Protein C-Mangel teil, definiert als Protein C-Aktivitätswert < 20%, mit einem Durchschnittsalter von 5,8 Jahren (Bereich 0 bis 26 Jahre). In der Gruppe der Langzeitprophylaxe lag das mittlere Alter bei 2,8 Jahren (Spanne 0 bis 22 Jahre). Insgesamt 24 Episoden von Purpura fulminans (PF), Cumarin-induzierter Hautnekrose (CISN) und anderen vaskulären thromboembolischen Ereignissen wurden bei 11 Patienten mit CEPROTIN behandelt. Es wurden sieben Behandlungsverläufe der Kurzzeitprophylaxe vor einer Operation oder dem Beginn einer Antikoagulationstherapie und 8 Behandlungsverläufe der Langzeitprophylaxe analysiert. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass CEPROTIN bei der Behandlung akuter thrombotischer Episoden wirksam ist, und sprechen für den Einsatz von CEPROTIN sowohl zur Kurzzeit- als auch zur Langzeitprophylaxe von Thrombosen.

Weitere Erfahrung mit CEPROTIN umfasst Fallberichte und eine klinische Studie von insgesamt 69 pädiatrischen Patienten mit erworbenem Protein C-Mangel. Es handelt sich dabei um die randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Dosisfindungs-

studie in der Indikation erworbener Protein C-Mangel aufgrund einer Meningokokken-Sepsis (IMAG 112). Diese Berichte weisen auf eine gute Verträglichkeit von CEPROTIN bei Kindern und Säuglingen hin.

Die Dosierungen in o. a. Studien mit insgesamt 87 Patienten zeigen, dass die für Erwachsene geltende Dosierungsrichtlinie auch für Neugeborene und pädiatrische Patienten gültig ist.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

21 asymptomatische Personen mit homozygotem oder doppelt heterozygotem Protein C-Mangel wurden für pharmakokinetische Daten untersucht. Die Plasma-Aktivität von Protein C wurde mittels eines chromogenen Testsystems bestimmt. Die individuelle Halbwertszeit lag zwischen 4,4 und 15,8 Stunden im Kompartiment-Modell sowie 4,9 und 14,7 Stunden bei der Nicht-Kompartiment-Methode. Die individuelle zunehmende Recovery lag zwischen 0,50 und 1,76 [(l.E./dl)/(l.l./kg)]. Die Patienten unterschieden sich signifikant in Alter, Körpergewicht und Plasmavolumen.

Bei Patienten mit akuten thrombotischen Erkrankungen kann sowohl der zunehmende Anstieg des Protein C-Plasmaspiegels als auch die Halbwertszeit erheblich vermindert sein.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das im CEPROTIN enthaltene Protein C stellt einen normalen Bestandteil des menschlichen Plasmas dar und wirkt wie endogenes Protein C. Tierexperimentelle Studien zum tumorigenen und mutagenen Potential wurden – insbesondere, da es sich hierbei um heterologe Empfänger handelt – nicht als notwendig angesehen.

Toxizitätsstudien nach einmaliger Anwendung zeigten, dass selbst Dosen, die ein mehrfaches der für die Anwendung am Menschen empfohlenen Dosis pro kg Körpergewicht (10 x) ausmachten, bei Nagetieren keine toxischen Wirkungen zur Folge hatten.

Im Ames-Test hat sich CEPROTIN als nicht mutagen erwiesen.

Toxizitätsstudien nach wiederholter Gabe wurden nicht durchgeführt, da diese aus Erfahrung mit anderen Blutgerinnungspräparaten nur von eingeschränktem Wert sind. Die Unterschiede zwischen der Empfängerart und menschlichem Protein C würden unverzüglich zu einer Immunantwort mit Antikörperbildung führen.

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver  
Humanalbumin  
Trinatriumcitrat-Dihydrat  
Natriumchlorid

##### Lösungsmittel

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre  
Die gebrauchsfertige Lösung sollte unverzüglich verwendet werden.

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

500 IE und 1.000 IE: Das CEPROTIN Pulver befindet sich in Durchstechflaschen aus neutralem Glas entweder der hydrolytischen Klasse I (500 IE) oder der hydrolytischen Klasse II (1.000 IE).

Das Lösungsmittel befindet sich in Durchstechflaschen aus neutralem Glas der hydrolytischen Klasse I. Beide Behältnisse sind mit Butylgummistopfen verschlossen.

Jede Packung enthält darüber hinaus:

- 1 Transfernadel
- 1 Filternadel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das in lyophilisierter Form vorliegende CEPROTIN-Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung wird unter Verwendung der sterilen Transfernadel in dem mitgelieferten Lösungsmittel (sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke) gelöst. Die Durchstechflasche wird bis zum vollständigen Auflösen des Pulvers unter leichtem Drehen geschwenkt. Nach Rekonstitution ist die Lösung farblos bis leicht gelb und klar bis leicht opaleszent und im Wesentlichen frei von sichtbaren Partikeln.

Die Lösung wird durch eine sterile Filternadel in die sterile Einwegspritze aufgezogen. Eine eigene, ungebrauchte Filternadel muss zum Aufziehen einer jeden Durchstechflasche gebrauchsfertigen CEPROTINs verwendet werden. Falls Schwebeteilchen in der Lösung sichtbar sind, ist diese zu verwerfen.

Die gebrauchsfertige Lösung sollte unverzüglich intravenös injiziert werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestraße 67  
1221 Wien  
Österreich



**8. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/01/190/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER  
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG  
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
16. Juli 2001  
Datum der letzten Verlängerung der  
Zulassung: 16. Juli 2006

**10. STAND DER INFORMATION**

12/2022

Ausführliche Informationen zu diesem  
Arzneimittel sind auf den Internetseiten  
der Europäischen Arzneimittel-Agentur  
<http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt