

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Kybernin P 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilo Kybernin je na voljo v obliki praška, ki vsebuje nominalno 500 i.e. humanega antitrombina, pridobljenega iz plazme, na vialo.

Zdravilo vsebuje približno 50 i.e./ml humanega antitrombina, pridobljenega iz plazme, po rekonstituciji z 10 ml vode za injekcije.

Aktivnost (i.e.) je določena po Evropski farmakopeji s kromogenim preskusom. Povprečna specifična aktivnost zdravila Kybernin je približno 3,3 – 8,6 i.e./mg beljakovin.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena viala zdravila Kybernin vsebuje največ 44,76 mg natrija (ki je tudi v v kuhinjski soli). To je enakovredno 2 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija pri odraslem.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje

Prašek je bel liofilizat.

Vehikel je bistra in brezbarvna tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Bolniki s prirojenim pomanjkanjem antitrombina:
 - a) Preprečevanje globoke venske tromboze in tromboembolije pri klinično tveganih stanjih (posebej med kirurškim posegom ali ob prisotnih dejavnikih tveganja ob porodu), v kombinaciji s heparinom, če je ta indiciran.
 - b) Zdravljenje globoke venske tromboze in tromboembolije v kombinaciji s heparinom, kot je indicirano.
- Bolniki s pridobljenim pomanjkanjem antitrombina:
 - a) Preprečevanje in zdravljenje trombemboličnih zapletov pri pridobljenem pomanjkanju antitrombina.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje je treba uvesti pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri zdravljenju bolnikov, ki imajo pomanjkanje antitrombina.

Odmerjanje

Pri prirojenem pomanjkanju antitrombina mora biti odmerjanje prilagojeno vsakemu posameznemu bolniku, upošteva družinsko anamnezo glede tromboemboličnih dogodkov, prisotnih dejavnikov tveganja in laboratorijske vrednosti antitrombina v plazmi.

Odmerjanje in trajanje nadomestnega zdravljenja pri pridobljenem pomanjkanju antitrombina sta odvisna od ravni antitrombina v plazmi, znakov povečanega nastajanja in razgradnje, osnovne motnje ter od resnosti kliničnega stanja. Odmerek in pogostost dajanja morata vedno temeljiti na klinični presoji in laboratorijski oceni vsakega posameznega primera.

Število enot apliciranega antitrombina je izraženo v mednarodnih enotah (i.e.), glede na trenutni standard WHO za antitrombin. Aktivnost antitrombina v plazmi je izražena v odstotkih (glede na normalno humano plazmo) ali v mednarodnih enotah (glede na mednarodni standard za antitrombin v plazmi).

Ena mednarodna enota (i.e.) aktivnosti antitrombina ustreza količini antitrombina v enem ml normalne humane plazme. Izračun potrebnega odmerjanja antitrombina temelji na empirični ugotovitvi, da 1 mednarodna enota (i.e.) antitrombina na kg telesne mase zveča aktivnost antitrombina v plazmi za približno 1,5 %.

Začetni odmerek določimo z uporabo naslednje formule:

Potrebne enote = telesna masa [kg] x (ciljna raven – dejanska aktivnost antitrombina [%]) x 2/3.

Začetna ciljna aktivnost antitrombina je odvisna od kliničnega stanja. Pri ugotovljeni indikaciji za nadomeščanje antitrombina mora odmerek zadoščati za dosego ciljne aktivnosti antitrombina in ohranjanje učinkovite ravni. Odmerjanje določamo in spremljamo na podlagi laboratorijskih meritev aktivnosti antitrombina, ki jih je treba izvajati vsaj dvakrat dnevno vse dokler se stanje bolnika ne stabilizira, nato pa enkrat dnevno, po možnosti tik pred naslednjo infuzijo. Pri korekciji odmerjanja je treba upoštevati tako znake povečanega nastajanja in razgradnje antitrombina glede na laboratorijske izvide in klinični potek. Med trajanjem terapije je treba aktivnost antitrombina ohranjati na ravni nad 80 %, razen če klinični podatki ne zahtevajo drugačnih učinkovitih ravni.

Običajni začetni odmerek pri prirojenem pomanjkanju naj bi bil 30-50 i.e./kg.

Kasneje je treba odmerjanje in pogostost kot tudi trajanje zdravljenja prilagoditi laboratorijskim podatkom in kliničnemu stanju.

Pediatrična populacija

40 - 60 i.e. antitrombina na kg telesne mase na dan, glede na stanje koagulacije. V posameznih primerih bodo morda potrebni večji odmerki, če tako zahteva klinično stanje. V tem primeru moramo aktivnost antitrombina spremljati pogosteje in ta ne sme preseči 120 %.

Način uporabe

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6. Raztopino počasi s hitrostjo največ 4 ml/min intravensko injiciramo ali infundiramo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivostjo na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Podatki iz kliničnih preskušanj in sistematični pregledi podatkov o uporabi antitrombina za zdravljenje nedonošenčkov za neodobreno indikacijo sindrom dihalne stiske pri dojenčkih

(IRDS, *Infant Respiratory Distress Syndrome*) kažejo na povečano tveganje za možganske krvavitve in smrtnost, brez dokazanih koristnih učinkov.

Kot pri vsakem intravenskem beljakovinskem pripravku so možne preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa. Bolnike je treba spremljati in skrbno opazovati za katerikoli simptom med injiciranjem/infundiranjem. Bolnike moramo poučiti o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij, vključno z izpuščaji, generalizirano koprivnico, težkim dihanjem, piskajočim dihanjem, nizkim krvnim tlakom in anafilaksijo. Svetujemo jim, da če se taki simptomi pojavijo po aplikaciji, nemudoma pokličejo zdravnika.

V primeru šoka moramo upoštevati standardne smernice za zdravljenje šoka.

Varnost pred virusi

Standardni ukrepi za preprečevanje okužb, ki jih povzroča uporaba zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, vključujejo izbiro darovalcev, presejalno testiranje posameznih donacij in zbirov plazme za specifične označevalce okužbe ter vključevanje učinkovitih proizvodnih korakov za inaktivacijo/odstranjevanje virusov. Kljub tem ukrepom pri uporabi zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče popolnoma izključiti možnosti prenosa povzročiteljev okužb. To velja tudi za neznane in nove viruse ter druge patogene.

Uvedeni ukrepi so učinkoviti proti virusom z ovojnico, kot so HIV, HBV in HCV, ter proti virusom brez ovojnice, kot sta HAV in parvovirus B19.

Pri bolnikih, ki redno ali večkrat prejemajo zdravila humanega antitrombina, pridobljena iz človeške plazme, razmislimo o ustreznem cepljenju (proti hepatitisu A in hepatitisu B).

Vsakokrat, ko damo bolniku zdravilo Kybernin, moramo zabeležiti ime in serijo zdravila, da tako vzdržujemo povezavo med bolnikom in serijo zdravila.

Klinično in laboratorijsko preverjanje pri sočasni uporabi antitrombina in heparina:

- da se prilagodi odmerjanje heparina in se prepreči prevelika hipokoagulabilnost, je treba redno v krajših časovnih presledkih zlasti pa v prvih minutah/urah po začetku uporabe antitrombina preverjati raven antikoagulacije (aPTČ – aktivirani parcialni tromboplastinski čas in po potrebi aktivnost anti-FXa).
- dnevno merjenje ravni antitrombina za individualno prilagajanje odmerka zaradi nevarnosti zmanjšanja ravni antitrombina pri dolgotrajnem zdravljenju z nefrakcioniranim heparinom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija pri odmerkih manjših od 807 i.e. antitrombina. Pri uporabi odmerkov, enakih oziroma večjih od 807 i.e. antitrombina, je treba upoštevati, da je vsebnost natrija enaka oziroma presega 1 mmol (23 mg). To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Heparin: nadomeščanje antitrombina med dajanjem heparina v terapevtskih odmerkih povečuje tveganje za krvavitev. Heparin močno povečuje učinek antitrombina. Razpolovna doba antitrombina se lahko ob sočasnem zdravljenju s heparinom zaradi hitrejšega nastajanja in razgradnje antitrombina znatno skrajša. Zato je treba sočasno dajanje heparina in antitrombina pri bolnikih s povečanim tveganjem za krvavitev klinično in laboratorijsko spremljati.

Posebna previdnost je potrebna tudi pri sočasni uporabi antitrombina z drugimi zdravili, ki zavirajo strjevanje krvi, denimo aktiviranim proteinom C, ker se lahko tveganje za krvavitev znatno poveča.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Izkušnje glede varnosti uporabe zdravil s humanim antitrombinom v nosečnosti so omejene.

Varnosti zdravila Kybernin za uporabo v nosečnosti v nadzorovanih kliničnih študijah niso ugotavljali. Eksperimentalne študije na živalih za oceno vpliva na sposobnost razmnoževanja, razvoja zarodka ali ploda, poteka nosečnosti, pre- in postnatalnega razvoja ne zadoščajo.

Negativnih izkušenj z zdravljenjem med nosečnostjo ali v času dojenja ni.

Zdravilo Kybernin se lahko pri nosečnicah in doječih ženskah s pomanjkanjem antitrombina uporablja le, če je jasno indicirano; ob tem je treba upoštevati, da nosečnost pri teh bolnicah predstavlja dodatno tveganje za tromboembolične dogodke.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Kybernin nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Preobčutljivost ali alergijske reakcije (ki lahko vključujejo angioedem, zbadanje in pekočino na mestu vboda, mrazenje, zardevanje, generalizirano koprivnico, glavobol, izpuščaj, hipotenzijo, letargijo, navzeo, nemir, tahikardijo, tiščanje v prsih, mravljinčenje, bruhanje, piskajoče dihanje) so opažali redko, lahko pa v nekaterih primerih napredujejo do hude anafilaksije (vključno s šokom).

Zelo redko so opazili povišano telesno temperaturo.

Neželeni učinki zbrani v obdobju trženja zdravila. Če so podatki na voljo so uporabljene naslednje pogostnosti:

zelo pogosti	$\geq 1/10$
pogosti	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
občasni	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$
redki	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$
zelo redki	$> 1/10\ 000$ (vključno s poročanimi posameznimi primeri)

Organski sistemi	Pogostnost: redki
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost/anafilaktična reakcija vključno s hudo anafilaksijo in šokom
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija

Za varnost pred virusi glejte poglavje 4.4.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi prevelikega odmerjanja antitrombina niso poznani.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antitrombotiki, heparinska skupina, antitrombin
oznaka ATC: B01A B02.

Antitrombin, 58kD, 432 aminokislinski glikoprotein pripada naddružini serpinov (zaviralcev serinske proteaze). Je eden najpomembnejših naravnih zaviralcev koagulacije krvi. Faktorja, ki sta najmočneje inhibirana, sta trombin in faktor Xa, inhibirani pa so tudi faktorji kontaktne aktivacije, intrinzičnega sistema in faktor VIIa/kompleks tkivnega faktorja.

Heparin močno poveča aktivnost antitrombina in antikoagulantni učinki heparina so odvisni od prisotnosti antitrombina.

Antitrombin vsebuje dve funkcionalno pomembni domeni. Prva vsebuje reakcijski center in predstavlja vezavno mesto za proteinaze, kot je trombin, ki je predpogoj za nastajanje stabilnega kompleksa proteinaza-zaviralec. Druga domena pa je tista, ki veže glikozaminoglikan in skrbi za medsebojno delovanje s heparinom in sorodnimi snovmi, ter pospešuje inhibicijo trombina. Kompleksi inhibitorja in koagulacijskega encima se odstranjujejo preko retikuloendotelijskega sistema.

Aktivnost antitrombina pri odraslih je 80-120 %, pri novorojenčkih pa približno 40-60 %.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Intravensko dajanje pomeni, da je zdravilo na voljo za delovanje takoj in v celotnem odmerku. Učinek zdravila je sorazmeren danemu odmerku. Pri 5 zdravih prostovoljcih so ugotovili, da znaša povprečna vrednost *in-vivo* povrnitve aktivnosti encimov, ki zavirajo strjevanje krvi 65%. Ta vrednost je bila izmerjena pri $t_{max}=1,15$ ure.

Zdravilo Kybernin se porazdeli in presnavlja enako kot fiziološki zaviralec.

Biološki razpolovni čas je 2,5 dni, v stanjih z akutno porabo pa lahko tudi le nekaj ur. Pri takih bolnikih je treba aktivnost antitrombina določati večkrat na dan. V ta namen ustreza analiza z uporabo kromogenega substrata.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološke lastnosti

Humani antitrombin je normalna sestavina človeške plazme. Študije toksičnosti enkratnega odmerka nimajo večjega pomena in ne omogočajo ocene toksičnega ali letalnega odmerka. Poskusi na živalih niso pokazali akutne toksičnosti.

Študije toksičnosti pri večkratnih odmerkih pri poskusnih živalih niso izvedljive zaradi tvorbe protiteles proti heterolognim beljakovinom.

Mutagenost

Razpoložljive klinične izkušnje ne nakazujejo na toksičnost za zarodek ali plod. Onkogenih ali mutagenih učinkov niso opazili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

glicin
natrijev klorid
natrijev citrat
klorovodikova kislina ali natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Uporabe hidroksietilnega škroba (HES) kot vehikel (za infundiranje) ne priporočamo, saj so opažali izgubo aktivnosti antitrombina.

Zdravila v brizgi ali setu za infundiranje ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6. Dopamina, dobutamina in furosemida ne smemo dajati sočasno preko istega venskega katetra.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po pripravi so fizikalno-kemijsko stabilnost dokazali za 8 ur pri sobni temperaturi (do 25 °C). Z mikrobiološkega vidika in ker zdravilo Kybernin ne vsebuje konzervansov, je treba pripravljeno zdravilo uporabiti takoj. Če ga ne uporabimo takoj, čas shranjevanja ne sme preseči 8 ur pri 25 °C.

Potem ko smo vsebnik odprli, moramo vsebino uporabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala s praškom (stekla tipa II) zaprta z zamaškom (bromobutilna guma), zaporko (aluminij) in snemnim pokrovčkom (polipropilen).

Viala z vehiklom (steklo tipa I) zaprta z zamaškom (klorobutilna ali bromobutilna guma), zaporko (aluminij) in snemnim pokrovčkom (polipropilen).

Pakiranje

1 viala s praškom
1 viala z 10 ml vode za injekcije
1 kanila za prenos

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Splošna navodila

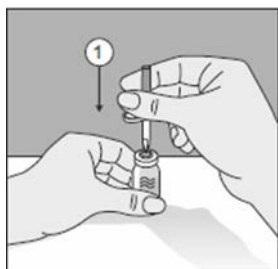
Prašek pod aseptičnimi pogoji popolnoma raztopimo s priloženim vehiklom. Dobimo bistro do rahlo svetlikajočo raztopino.

Za dajanje v obliki infuzije je kot vehikel primerna 5 % raztopina humanega albumina. Za pripravo razredčenj do 1:5 lahko uporabimo tudi naslednje: raztopino Ringerjevega laktata, natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje, 5 % raztopino glukoze ali poligelin.

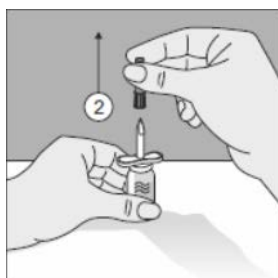
Rekonstituirano zdravilo je treba pred uporabo vizualno pregledati, če so prisotni delci ali sprememba barve. Raztopina mora biti bistra ali nekoliko opalescentna. Motnih raztopin ali raztopin, ki vsebujejo usedline ali delce, ne uporabite.

Rekonstitucija

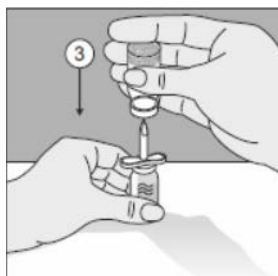
Za pravilno ravnanje z nastavkom z dvojno prebodno konico Transofix® sledite spodnjim korakom:



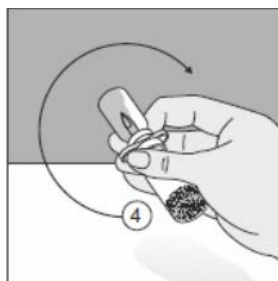
1. Po odstranitvi enega od dveh zaščitnih pokrovčkov zabodite izpostavljeno konico navpično skozi gumijasti zamašek viala z vehiklom.



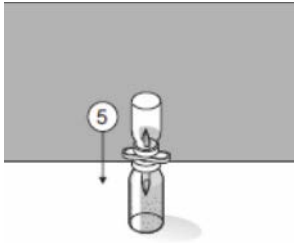
2. Odstranite zaščitni pokrovček z druge prebodne konice.



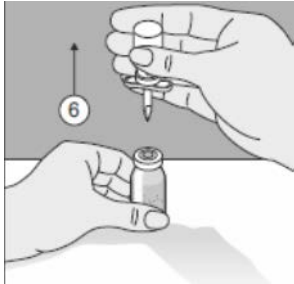
3. Vialo z zdravilom obrnite na glavo in jo nasadite na to konico.



4. Sestavljeno enoto zasukajte za 180°.



5. Nato jo postavite na podlago tako, da bo viala z zdravilom spodaj. Vehikel zdaj teče v vialo z zdravilom.



6. Nastavek z dvojno prebodno konico Transofix® skupaj z vialo z vehiklom potegnite iz vialo z zdravilom. Zdravilo Kybernin se bo raztopilo. Rekonstituirano zdravilo Kybernin zdaj lahko izvlečete v brizgo in aplicirate.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/00863/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22.10.1993
Datum zadnjega podaljšanja: 21.04.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21.01.2021