

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KYBERNIN P

500 j.m.

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 50 j.m./ml.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ludzka antytrombina III

KYBERNIN P jest proszkiem do sporządzania roztworu do infuzji zawierającym 500 j.m. antytrombiny pochodzącej z ludzkiego osocza na fiolkę.

Produkt po rekonstytucji w 10 ml wody do wstrzykiwań zawiera około 50 j.m./ml antytrombiny pochodzącej z ludzkiego osocza.

Moc (j.m.) określa się na podstawie oznaczania metodą chromogenną zgodną z Farmakopeą Europejską. Aktywność swoista KYBERNIN P wynosi 3,3 j.m.- 8,6 j.m./mg białka.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

500 j.m.: sól 44,76 mg (około 1,947 mmol na fiolkę).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Biały proszek i przezroczysty, bezbarwny rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Pacjenci z wrodzonym niedoborem:

- a) Profilaktyka zakrzepicy żył głębokich oraz choroba zakrzepowo-zatorowa w sytuacjach ryzyka klinicznego (szczególnie podczas zabiegów chirurgicznych i w okresie okołoporodowym) w połączeniu z heparyną, o ile istnieją wskazania do jej podawania.
- b) Profilaktyka rozwoju zakrzepicy żył głębokich oraz choroby zakrzepowo-zatorowej w skojarzeniu z heparyną, zgodnie ze wskazaniami.

- Pacjenci z nabytym niedoborem antytrombiny III

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z niedoborem antytrombiny.

Dawkowanie

Przy wrodzonym niedoborze, dawkowanie powinno być indywidualnie dobrane dla każdego pacjenta, biorąc pod uwagę historię występowania przypadków zakrzepowo-zatorowych w rodzinie, aktualne kliniczne czynniki ryzyka oraz ocenę wyników badań laboratoryjnych.

Dawkowanie i czas trwania terapii substytucyjnej przy nabytym niedoborze zależy od poziomu antytrombiny w osoczu, przejawów zwiększonego zużycia, istniejącej choroby zasadniczej i od ciężkości stanu klinicznego pacjenta. Wielkość dawki i częstość podawania zawsze powinna być ustalona w każdym przypadku indywidualnie na podstawie skuteczności klinicznej oraz wyników badań laboratoryjnych.

Liczba jednostek podawanej antytrombiny jest wyrażona w jednostkach międzynarodowych (j.m.), które odnoszą się do aktualnych standardów WHO dla antytrombiny. Aktywność antytrombiny w osoczu jest wyrażana w procentach (w odniesieniu do normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do międzynarodowych standardów zawartości antytrombiny w osoczu).

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności antytrombiny odpowiada ilości antytrombiny zawartej w jednym ml normalnego ludzkiego osocza. Przeliczenie wymaganej dawki antytrombiny opiera się na empirycznym stwierdzeniu, że 1 Jednostka Międzynarodowa (j.m.) antytrombiny na kg masy ciała powoduje wzrost aktywności antytrombiny o około 1,5%.

Dawkę początkową oblicza się za pomocą następującego wzoru:

Wymagana liczba jednostek = masa ciała [kg] x (100 – obecna aktywność antytrombiny [%]) x 2/3

Początkowa docelowa aktywność antytrombiny zależy od stanu klinicznego. Gdy wskazanie do terapii substytucyjnej antytrombiną zostanie ustalone, dawkowanie powinno być wystarczające do osiągnięcia docelowej aktywności antytrombiny oraz do utrzymania poziomu zapewniającego skuteczność. Dawkowanie powinno być określone i monitorowane na podstawie laboratoryjnych oznaczeń aktywności antytrombiny, które powinny być przeprowadzane przynajmniej dwa razy dziennie, a gdy stan pacjenta ustabilizuje się raz dziennie, najlepiej tuż przed kolejną infuzją. Korekcja dawkowania powinna uwzględniać zarówno oznaki zwiększonego zużycia antytrombiny, zgodnie z wynikami kontroli laboratoryjnych, jak i przebieg kliniczny. Aktywność antytrombiny powinna być utrzymywana powyżej 80% przez cały czas leczenia, chyba że szczegółowe dane kliniczne wskazują, inny skuteczny poziom aktywności.

Przy wrodzonym niedoborze dawka początkowa wynosi zazwyczaj 30-50 j.m./kg.

Następnie, dawkowanie i częstość podawania, jak również czas trwania terapii powinny być dostosowane do danych biologicznych i stanu klinicznego.

Dzieci i młodzież

40-60 j.m. antytrombiny na kilogram masy ciała na dzień zależnie od stanu układu krzepnięcia pacjenta. Można zwiększyć dawkę w indywidualnych przypadkach, jeśli wymaga tego sytuacja kliniczna. Wtedy aktywność antytrombiny musi być monitorowana częściej i nie powinna przekraczać 120%.

Sposób podawania

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6. Roztwór należy podawać w powolnej infuzji dożylniej z maksymalną prędkością 4 ml/min.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dane z badań klinicznych i systematycznych przeglądów dotyczących stosowania antytrombiny III u wcześniaków w niezatwierdzonym wskazaniu: leczenie zespołu niewydolności oddechowej

noworodków (IRDS, Infant Respiratory Distress Syndrome) świadczą o zwiększonym ryzyku krwawienia śródczaszkowego i zgonu, bez wykazywania korzystnego działania w tej grupie pacjentów.

Jak w przypadku każdego produktu podawanego dożylnie, możliwe są reakcje nadwrażliwości typu alergicznego. Pacjentów należy poddawać ścisłemu monitoringowi oraz uważnej obserwacji wszystkich objawów podczas trwania infuzji. Pacjenci powinni być poinformowani o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, do których należą pokrzywka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, spadek ciśnienia tętniczego krwi oraz anafilaksja. Jeżeli po podaniu leku dojdzie do wystąpienia takich objawów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie.

Bezpieczeństwo przeciwwirusowe stosowania pod względem możliwości przeniesienia wirusów

Standardowe postępowanie zabezpieczające przed przenoszeniem zakażeń drogą produktów leczniczych otrzymywanych z krwi lub osocza ludzkiego obejmuje selekcję dawców, badanie pojedynczych donacji i puli osocza na obecność swoistych markerów zakażenia i zastosowanie w trakcie procesu wytwarzania skutecznych metod inaktywacji/usuwania wirusów. Pomimo tego, nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych po podaniu produktu leczniczego pochodzącego z krwi lub osocza ludzkiego. Dotyczy to również nieznanymi lub nowo odkrytymi wirusów i innych patogenów.

Stosowane środki zabezpieczające są uznawane za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak ludzki wirus upośledzenia odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B (HBV), wirus zapalenia wątroby typu C (HCV)) oraz bezotoczkowych takich jak wirus zapalenia wątroby typu A (HAV) i parwowirus B19.

Jeżeli pacjent regularnie/wielokrotnie przyjmuje produkty otrzymywane z ludzkiego osocza (np. czynnik IX), lekarz może zalecić szczepienie przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B.

Stanowczo zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi KYBERNIN P odnotować nazwę i numer serii produktu, w celu umożliwienia jej powiązania z pacjentem.

Nadzór kliniczny i biologiczny przy stosowaniu antytrombiny razem z heparyną:

- w celu ustalenia dawkowania heparyny oraz uniknięcia nadmiernego działania hipokoagulacyjnego, należy wykonywać regularnie, w niewielkich odstępach czasu i zwłaszcza w pierwszych minutach/godzinach po rozpoczęciu stosowania antytrombiny badania kontrolne stopnia działania przeciwzakrzepowego (APPT, oraz jeśli wskazane, aktywność anty-FXa).
- należy wykonywać codzienny pomiar poziomów antytrombiny, w celu ustalenia indywidualnej dawki, ze względu na ryzyko zmniejszenia poziomów antytrombiny na skutek długotrwałego leczenia niefrakcjonowaną heparyną.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Heparyna: stosowanie antytrombiny podczas podawania heparyny w dawkach terapeutycznych zwiększa ryzyko krwawienia. Heparyna powoduje znaczne zwiększenie skutków działania antytrombiny. Okres półtrwania antytrombiny może być znacząco zmniejszony przy jednoczesnej terapii heparyną, ze względu na zwiększone zużycie antytrombiny. Dlatego jednoczesne podawanie heparyny i antytrombiny pacjentom ze zwiększonym ryzykiem krwawienia musi być monitorowane klinicznie i biologicznie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów zawierających ludzką antytrombinę u kobiet w okresie ciąży.

Bezpieczeństwo użycia KYBERNIN P u kobiet w ciąży nie zostało potwierdzone w kontrolowanych badaniach klinicznych. Badania na modelu zwierzęcym są niewystarczające do oceny bezpieczeństwa w odniesieniu do reprodukcji, rozwoju embrionu i płodu, przebiegu ciąży i rozwoju przed i poporodowego.

Brak jest danych co do stosowania produktu podczas ciąży i laktacji. Dlatego KYBERNIN P powinien być podawany kobietom z niedoborem antytrombiny podczas ciąży i laktacji, tylko jeśli jest to wyraźnie wskazane, biorąc pod uwagę, że w tej grupie pacjentek ciąża powoduje zwiększone ryzyko przypadków zatorowo-zakrzepowych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

KYBERNIN P nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (do których może należeć obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i kłucie w miejscu infuzji, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, uogólniona pokrzywka, ból głowy, pokrzywka, niskie ciśnienie krwi, senność, nudności, niepokój, tachykardia, ucisk w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech) były obserwowane rzadko, i w niektórych przypadkach mogą rozwinąć się w ciężką anafilaksję (z wstrząsem włącznie).

Gorączka występowała w rzadkich przypadkach.

W celu uzyskania informacji o bezpieczeństwie przeciwwirusowym, patrz punkt 4.4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłaszano objawów związanych z przedawkowaniem antytrombiny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty przeciwzakrzepowe, heparyna i jej pochodne
Kod ATC: B01A B02

Antytrombina, glikoproteina o masie 58 kDa, złożona z 432 aminokwasów, należy do nadrodziny serpin (inhibitorów proteazy serynowej). Jest jednym z najważniejszych naturalnych inhibitorów krzepnięcia krwi. Do najsilniej hamowanych czynników należą trombina i czynnik Xa, ale również czynniki aktywacji kontaktowej, szlaku wewnątrzpo pochodnego i kompleks czynnika VIIa z czynnikiem tkankowym. Aktywność antytrombiny w znacznym stopniu zwiększa heparyna, a działanie antykoagulacyjne heparyny zależy od obecności antytrombiny.

Antytrombina zawiera dwie funkcjonalnie istotne domeny. Pierwsza zawiera centrum reaktywne i stanowi miejsce cięcia proteinaz takich jak trombina, które jest niezbędne dla tworzenia trwałego kompleksu proteinaza-inhibitor. Druga jest domeną wiążącą glikozaminoglikany, odpowiadającą za interakcje z heparyną i podobnymi substancjami, co przyspiesza hamowanie trombiny. Kompleksy inhibitor-enzym układu krzepnięcia są usuwane przez układ siateczkowo-śródbłonkowy.

Aktywność antytrombiny u osób dorosłych wynosi 80-120%, a u noworodków 40-60%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Podanie dożylnie powoduje, że preparat działa natychmiastowo; dostępność biologiczna jest proporcjonalna do podanej dawki. Przeciętnie *in vivo* dostępność wynosi 65% u 5 badanych zdrowych osób (ilościowo w $t_{max}=1,15$ godziny).

Dystrybucja i metabolizm KYBERNIN P odbywa się tą samą drogą jak fizjologicznego inhibitora.

Biologiczny okres półtrwania wynosi do 2,5 dnia, ale może być zmniejszony do godzin w przypadku wzmożonego zużycia. Dla tych pacjentów ustalenie aktywności antytrombiny wymagane jest kilka razy dziennie. Do tego celu używamy odpowiedniej analizy substratów chromogenicznych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność

Ludzka antytrombina jest normalnym składnikiem ludzkiego osocza. Testowanie toksyczności pojedynczej dawki ma mało istotne znaczenie i nie pozwala ocenić toksycznych lub śmiertelnych dawek.

Modele zwierzęce nie wykazały ostrej toksyczności.

Powtarzanie toksycznych dawek u zwierząt jest niewykonalne z powodu powstawania przeciwciał w stosunku do heterologicznego białka u zwierząt.

Mutagenność

Przeprowadzone badania kliniczne nie wykazały toksyczności embrionalno-płodowej. Nie zaobserwowano żadnych skutków onkogennych ani mutagennych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

Glicyna

Sodu chlorek

Sodu cytrynian

Sodu wodorotlenek lub kwas solny (w małych ilościach do ustalenia pH).

Rozpuszczalnik:

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Użycie hydroksyetylu skrobi (HES) nie jest zalecane jako rozcieńczalnika (do infuzji), ponieważ obserwuje się zmniejszenie aktywności antytrombiny.

Nie należy mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi w strzykawce lub zestawie do infuzji, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Dopamina, Dobutamina i Furosemid nie powinny być podawane przez ten sam dostęp żylny.

6.3 Okres ważności

3 lata.

KYBERNIN P nie może być używany po upływie terminu ważności podanego na opakowaniu zewnętrznym i bezpośrednim.

Po rekonstytucji fizykochemiczna stabilność utrzymuje się przez 8 godzin w temperaturze poniżej 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia i z uwagi na fakt, że KYBERNIN P nie zawiera środków konserwujących, produkt po rekonstytucji powinien być natychmiast zużyty. Jeżeli nie zostanie podany natychmiast, przechowywanie nie powinno trwać dłużej niż 8 godzin w temperaturze poniżej 25°C.

Po otwarciu opakowania jego zawartość powinna zostać natychmiast zużyta.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła (typu II) zamknięta korkiem z gumy bromobutylowej, plastikową zatyczką i aluminiowym kapslem.

Opakowanie z 500 j.m. :

1 fiolka z proszkiem

1 fiolka z 10 ml wody do wstrzykiwań (rozpuszczalnik)

1 igła dwustronna

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ogólne instrukcje

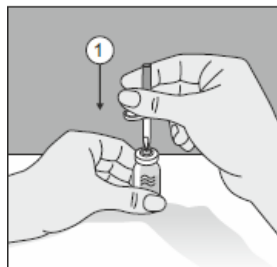
Proszek należy poddać całkowitej rekonstytucji w warunkach aseptycznych w załączonym rozpuszczalniku. Otrzymany roztwór powinien być bezbarwny do lekko opalizującego.

Do podawania w infuzji jako rozcieńczalnik odpowiedni jest 5% roztwór ludzkiej albuminy. W celu przygotowania rozcieńczeń do 1:5 można również użyć następujących roztworów: roztwór Ringera z mleczanami, fizjologiczny roztwór soli, 5% roztwór glukozy lub poligelina.

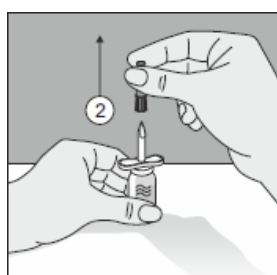
Produkt po rekonstytucji przed podaniem, powinien być zbadany wizualnie pod kątem obecności cząsteczek i zmiany zabarwienia. Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący. Nie należy używać roztworów, które są mętne lub zawierają osad.

Rekonstytucja

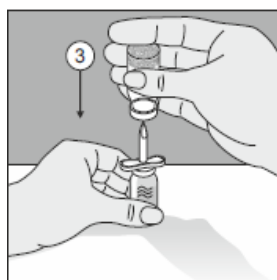
W celu prawidłowego postępowania z igłą dwustronną typu Transofix, należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją:



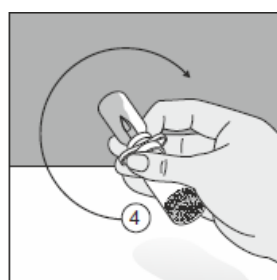
1. Umieścić fiolkę z rozpuszczalnikiem na płaskiej powierzchni. Po usunięciu jednej z dwóch nasadek ochronnych wcisnąć odsłonięte ostrze prostopadle do gumowego korka fiolki z rozpuszczalnikiem. Ostrze należy wprowadzić do korka gumowego w taki sposób, aby wniknął do korka i był widoczny w fiolce.



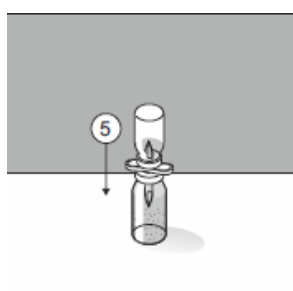
2. Zdjąć nasadkę ochronną z drugiego ostrza



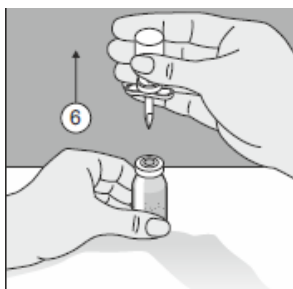
3. Przebić ostrzem gumowy korek fiolki z produktem



4. Przekręcić cały zestaw o 180 °



5. Fiolkę z produktem postawić dnem na płaskiej powierzchni. Rozpuszczalnik przedostanie się do fiolki z proszkiem.



6. Wyjąć Transofix wraz z pustą fiolką po rozpuszczalniku. Produkt ulegnie rozpuszczeniu. Po rekonstytucji produkt leczniczy Kybernin P może być pobrany do strzykawki i podany.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
D-35041 Marburg
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

7543

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 luty 1998
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03 wrzesień 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO