

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Kybernin® P 500, 500 i.j. / 10mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/ infuziju

INN: antitrombin III

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica nominalno sadrži:
500 i.j. antitrombina III.

Nakon rekonstitucije sa 10 mL vode za injekcije, lek sadrži približno 50 i.j./mL antitrombina III dobijenog iz humane plazme.

Aktivnost (i.j.) se utvrđuje hromogenim testom prema Ph.Eur. Specifična aktivnost leka Kybernin P 500 je približno 5 i.j./mg proteina.

Lek je proizveden iz humane plazme.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: natrijum.

Jedna bočica leka Kybernin P 500 sadrži maksimalno 44,76 mg natrijuma. Ovo je ekvivalentno količini od 2% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrijuma odrasle osobe.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju.
Prašak bele boje i bistar, bezbojan rastvarač..

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Kybernin P 500 se koristi u prevenciji i terapiji tromboembolijskih komplikacija kod:

- urođenog deficita antitrombina III
- stečenog deficita antitrombina III

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju je potrebno započeti pod nadzorom lekara sa iskustvom u terapiji nedostatka antitrombina.

Doziranje

Kod kongenitalnog deficita, doza se mora prilagoditi potrebama svakog pacijenta imajući u vidu porodičnu istoriju u odnosu na tromboembolijske događaje, trenutne kliničke faktore rizika i laboratorijsku procenu.

Doza i dužina trajanja supstitucione terapije kod stečene deficijencije zavise od vrednosti antitrombina u plazmi, prisutnih znakova povećane potrošnje, osnovne bolesti i težine kliničkog stanja. Količina koja se primenjuje i učestalost primene uvek se određuju na osnovu kliničke efikasnosti i laboratorijskih nalaza kod svakog pacijenta pojedinačno.

Broj primenjenih jedinica antitrombina se izražava u internacionalnim jedinicama (i.j.), prema važećim standardima Svetske zdravstvene organizacije za antitrombin. Aktivnost antitrombina u plazmi se izražava ili u procentima (u odnosu na normalnu humanu plazmu) ili u i.j. (prema Internacionalnom standardu za antitrombin u plazmi).

Aktivnost 1 i.j. antitrombina je ekvivalentna količini antitrombina u 1 mL normalne humane plazme. Izračunavanje potrebne doze antitrombina se zasniva na empirijski utvrđenoj činjenici da 1 i.j. antitrombina po kg telesne mase povećava aktivnost antitrombina za oko 1,5%.

Početna doza se određuje na osnovu formule:

Potreban broj jedinica= telesna masa (kg) x (100 - trenutna aktivnost antitrombina (%)) x 2/3

Inicijalna ciljana antitrombinska aktivnost zavisi od kliničke situacije. Kada postoji indikacija za supstitucionu terapiju antitrombinom, doza bi trebalo da bude dovoljna da dostigne ciljanu aktivnost antitrombina, i za održavanje efektivne vrednosti. Doza treba da se određuje i prati na osnovu laboratorijskog merenja aktivnosti antitrombina što bi trebalo vršiti najmanje dva puta dnevno dok se stanje pacijenta ne stabilizuje, a zatim jednom dnevno obavezno neposredno pre naredne infuzije. Prilikom korigovanja doze moraju se uzeti u obzir i znaci povećane potrošnje antitrombina na osnovu laboratorijskih kontrola i kliničkog toka.

Aktivnost antitrombina se mora održavati iznad 80% tokom trajanja terapije, osim ako klinički podaci ne zahtevaju drugačiji nivo efektivnosti.

Uobičajena početna doza u urođenoj deficijenciji bi trebala da bude 30-50 i.j./kg.

Nakon toga, doza i frekvencija, kao i dužina lečenja moraju biti prilagođeni biološkim podacima i kliničkoj situaciji.

Pedijatrijska populacija

40-60 i.j. antitrombina po kilogramu telesne mase u zavisnosti od koagulacionog statusa.

Ukoliko je neophodno, usled kliničkog stanja, moguće je primeniti i veće doze u određenim slučajevima. Aktivnost antitrombina u tom slučaju se mora češće pratiti i ne sme da pređe 120%.

Način primene

Za uputstvo o rekonstituciji leka pre primene, videti odeljak 6.6.

Rastvor se daje u vidu injekcije ili infuzije sporo intravenski (maksimalno 4 mL/min).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kao i kod drugih intravenskih proteinskih lekova, moguće su alergijske reakcije preosetljivosti. Stanje pacijenata se mora pažljivo pratiti za slučaj pojave simptoma tokom davanja infuzije. Pacijenti moraju biti informisani o ranim znacima reakcija preosetljivosti uključujući koprivnjaču, generalizovanu urtikariju, stezanje u grudima, zviždanje, hipotenziju i anafilaksu. Ako se ovi simptomi pojave nakon primene leka, pacijente treba savetovati da se odmah obrate svom lekaru. U slučaju šoka primenuje se standardna medicinska terapija.

Pedijatrijska populacija

Podaci iz kliničkih ispitivanja i sistematskih pregleda o primeni leka antitrombin kod prevremeno rođenih beba u terapiji neodobrene indikacije respiratornog distress sindroma (RDS), ukazuju da postoji povećan rizik od intrakranijalnog krvarenja i mortaliteta uz odsustvo dokaza o pozitivnim dejstvima u ovoj populaciji pacijenata.

Virusološka bezbednost

Standardne mere prevencije infekcija koje se mogu dobiti upotrebom lekova proizvedenih iz humane krvi ili plazme uključuju pažljivu selekciju donora, testiranje pojedinačnih donacija i pulova plazme na specifične znake infekcija, kao i sprovođenje efikasnih koraka u proizvodnji za inaktivaciju/ uklanjanje virusa. Uprkos ovim merama, kada se primeni lek proizveden od humane krvi ili plazme, mogućnost prenošenja infekcija ne može biti u potpunosti isključena. To se takođe odnosi na nepoznate ili novootkrivene/ modifikovane viruse i druge patogene.

Smatra se da su preduzete mere efikasne u uklanjanju virusa sa omotačem kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV), hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), i viruse bez omotača kao što su hepatitis A virus (HAV) i parvovirus B19.

Preporučuje se odgovarajuća vakcinacija (protiv hepatitisa A i B) pacijenata redovno/ ponovljeno primaju antitrombin, poreklom iz humane plazme.

Strogo se preporučuje da se svaki put kada se lek Kybernin P 500 primeni pacijentu, zabeleži ime i broj serije leka, kako bi se održala evidencija o upotrebljenim serijama i veza između pacijenta i serijskog broja primljenog leka.

To se odnosi na obavezu dokumentovanja u skladu sa Zakonom o transfuzijskoj medicini.

Kliničko i biološko praćenje pri istovremenoj primeni antitrombina i heparina:

- Radi određivanja doze heparina i izbegavanja prekomernog antikoagulacionog dejstva, preporučuje se redovna kontrola (aPPT, i ako je pogodno anti-FXa aktivnost) u kratkim intervalima, posebno u prvim minutima/satima, posle započete primene antitrombina.
- Dnevno praćenje koncentracije antitrombina u plazmi, u cilju prilagođavanja individualne doze, zbog rizika od smanjenja koncentracije antitrombina tokom produžene terapije sa nefrakcionisanim heparinom.

Sadržaj natrijuma

Jedna bočica leka Kybernin P 500 sadrži maksimalno 44,76 mg natrijuma. Ovo je ekvivalentno količini od 2% preporučenog dnevnog unosa natrijuma odrasle osobe.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Heparin: nadoknada antitrombina tokom davanja heparina u terapijskim dozama povećava rizik od krvarenja. Dejstvo antitrombina je veoma pojačano prisustvom heparina. Poluvreme eliminacije antitrombina može biti značajno smanjeno pri istovremenoj terapiji heparinom zbog ubrzane potrošnje antitrombina. Zbog toga, istovremena primena heparina i antitrombina kod pacijenata sa povećanim rizikom od krvarenja, mora da se prati klinički i biološki.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Postoje samo ograničena iskustva u primeni humanog antitrombina tokom trudnoće.

Bezbednost primene leka Kybernin P 500 kod žena tokom trudnoće ili dojenja nije ispitivana/potvrđena u kontrolisanim kliničkim studijama.

Eksperimentalne studije na životinjama nisu dovoljne za procenu uticaja na trudnoću, embrionalni ili razvoj fetusa, na porođaj ili postnatalni razvoj.

Nema negativnih iskustava lečenja tokom trudnoće i dojenja.

Zbog toga se, tokom perioda trudnoće i dojenja, lek Kybernin P 500 primenjuje samo ako je to jasno indikovano, uzimajući u obzir povećani rizik od tromboembolijskih pojava kod žena u ovom periodu.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nije primećen uticaj leka Kybernin P 500 na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Preosetljivost na lek ili alergijske reakcije (koje mogu uključiti angioedem, pečenje i žarenje na mestu primene infuzije, jezu/drhtavicu, crvenilo, urtikariju, generalizovanu urtikariju, glavobolju, hipotenziju, letargiju, mučninu, povraćanje, uznemirenost, tahikardiju, zviždanje, stezanje u grudima, trnjenje/paresteziju) primećeni su retko, ali u pojedinim slučajevima mogu dovesti i do ozbiljne anafilakse (uključujući šok).

Retko je primećena groznica.

Sledeće neželjene reakcije se zasnivaju na postmarketinškim iskustvima. U slučaju dostupnih podataka korišćene su sledeće standardne kategorije učestalosti:

Veoma česta $\geq 1/10$;

Česta $\geq 1/100$ i $< 1/10$;

Povremena $\geq 1/1000$ i $< 1/100$;

Retka $\geq 1/10000$ i $< 1/1000$;

Veoma retka $< 1/10000$ (uključujući i izolovane slučajeve).

Sistem klasa organa	Neželjeno dejstvo	Učestalost
Poremećaji imunskog sistema	Preosetljivost/anafilaktičke reakcije (uključujući tešku anafilaksu i šok)	Retka
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene leka	Visoka telesna temperatura	Retka

Za informacije o virusološkoj bezbednosti videti odeljak 4.4.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nisu zabeleženi slučajevi predoziranja sa antitrombinom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antitrombotička sredstva, heparinski antikoagulansi

ATC kod: B01AB02

Antitrombin 58 kD, glikoprotein sa 432 aminokiseline, pripada superfamiliji serpina (inhibitor serin proteaze). On je jedan od najvažnijih prirodnih inhibitora koagulacije krvi. Faktori koji su snažno inhibirani su trombin i faktor Xa, kao i faktori kontaktne aktivacije, intrinzični sistem i kompleks faktora VIIa/ tkivni kompleks. Aktivnost antitrombina je značajno pojačana heparinom, a antikoagulaciono dejstvo heparina zavisi od prisustva antitrombina.

Antitrombin sadrži dva funkcionalno značajna domena. Prvi sadrži reaktivni centar i obezbeđuje mesto cepanja proteinaza kao što je trombin, preduslov za formiranje stabilnog kompleksa proteinaza-inhibitor. Drugi je glikozaminoglikan domen vezivanja odgovoran za interakciju sa heparinom i sličnim supstancama, koje ubrzavaju inhibiciju trombina. Enzimski kompleksi inhibitora koagulacije se uklanjaju pomoću retikulo-endotelnog sistema.

Aktivnost antitrombina kod odraslih je 80 - 120%, a kod neonatusa oko 40-60%.

5.2. Farmakokinetički podaci

Intravenska primena leka znači da je on odmah raspoloživ. Bioraspoloživost je proporcionalna primenjenoj dozi. Srednja *recovery* vrednost *in-vivo* određivana kod 5 zdravih dobrovoljaca je 65% (kvantifikovano na $t_{max}=1,15$ h).

Lek Kybernin P 500 se distribuira i metaboliše na isti način kao i fiziološki inhibitor.

Biološko poluvreme eliminacije je 2,5 dana, ali može biti smanjeno na nekoliko sati u slučaju povećane potrošnje antitrombina. Određivanje aktivnosti antitrombina je neophodno nekoliko puta na dan. Pogodna je analiza sa hromogenim supstratom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Toksičnost:

Humani antitrombin III je normalan sastojak humane plazme. Testiranje toksičnosti nakon primene jedne doze nije relevantno i ne može služiti za procenu toksičnih ili letalnih doza. Na životinjskim modelima nije dokazana akutna toksičnost.

Testiranje toksičnosti nakon ponovljenih doza kod životinja je neizvodljivo, jer se formiraju antitela na heterologe proteine.

Mutagenost:

Raspoloživa klinička iskustva ne nagoveštavaju da postoji embrio-fetalna toksičnost. Nisu primećeni ni onkogeni ni mutageni efekti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

glicin
natrijum-hlorid
natrijum-citrat
hlorovodonična kiselina ili natrijum-hidroksid (u malim količinama, za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Upotreba hidroksietil skroba (HES) se ne preporučuje za pripremu rastvora za infuziju, jer je uočeno smanjenje aktivnosti antitrombina.

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima u istom špricu ili infuzionom setu, osim sa onim navedenim u odeljku 6.6. Dopamin, dobutamin i furosemid se ne smeju primeniti kroz isti venski pristup.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Rok upotrebe leka nakon rekonstitucije

Hemijska i fizička stabilnost leka nakon rekonstitucije je dokazana tokom 8 časova na temperaturi do 25 °C. Sa mikrobiološke tačke gledišta, s obzirom na to da lek Kybernin P 500 ne sadrži konzervanse, rekonstituisani lek treba odmah upotrebiti

Lek upotrebiti odmah nakon otvaranja bočice.

Ako se ne upotrebi odmah, uslovi skladištenja i vreme pre upotrebe su odgovornost korisnika

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C. Ne zamrzavati. Čuvati bočicu u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja leka nakon rekonstitucije, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje:

Prašak je u bočici (staklo tip II) sa zatvaračem (bromobutil guma), kapičom (aluminijum) i *flip off* poklopcem (polipropilen).

Rastvarač je u bočici (staklo tip I) sa zatvaračem (hlorobutil guma), kapičom (aluminijum) i *flip off* poklopcem (polipropilen).

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica sa praškom, jedna bočica sa rastvaračem, prenosni uređaj sa dvostrukom iglom Transofix i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Opšta uputstva

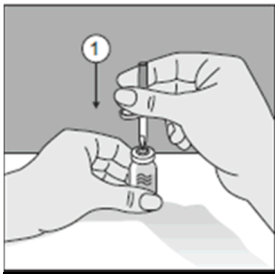
Suva supstanca treba potpuno da se rekonstituiše pod aseptičnim uslovima sa priloženim rastvaračem. Dobija se bistar do blago zamućen rastvor.

Pogodan rastvarač za infuzionu primenu je 5% rastvor humanog albumina. Za pripremu razblaženja do 1:5 mogu se takođe koristiti: Ringer laktatni rastvor, 0,9% rastvor natrijum-hlorida, 5% rastvor glukoze, ili poligelin.

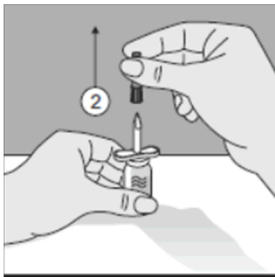
Rekonstituisani lek se mora vizuelno pregledati za prisustvo čestica ili promenu boje pre davanja. Rastvor mora biti bistar ili blago zamućen. Ne treba koristiti rastvore koji su zamućeni ili sadrže ostatke (depozite/čestice).

Rekonstitucija

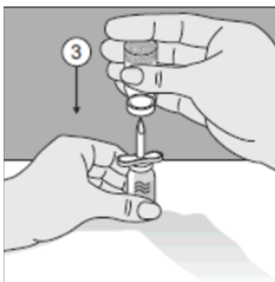
Za ispravno rukovanje prenosnim uređajem za rekonstituciju leka Transofix sa dvostrukom iglom sledite u nastavku navedena uputstva:



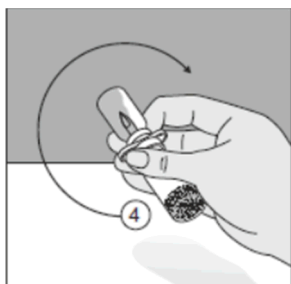
1. Nakon što skinete zaštitni poklopac sa jedne od dve igle, gurnite iglu pod pravim uglom u gumeni čep bočice sa rastvaračem.



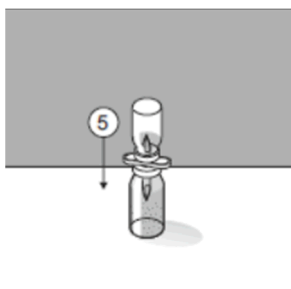
2. Skinite zaštitni poklopac i sa druge igle.



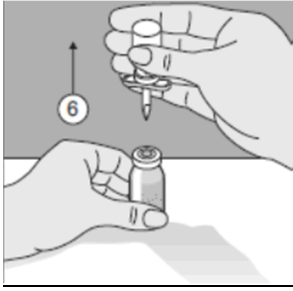
3. Probušite čep na bočici sa praškom.



4. Okrenite ceo sistem za 180°.



5. Odložite sistem tako da bočica sa praškom bude postavljena na ravnu površinu i okrenuta nagore, a bočica sa rastvaračem nadole. Rastvarač sada ulazi u bočicu sa lekom.



6. Prenosni uređaj za rekonstituciju leka Transofix sa dvostrukom iglom se zajedno sa bočicom sa rastvaračem izvlači iz bočice sa lekom, a zatim se lek Kybernin rekonstituiše . Rekonstituisani lek Kybernin se zatim može povući u špic i primeniti.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PHARMASWISS D.O.O., BEOGRAD
Batajnički drum 5A, Beograd

8. BROJ DOZVOLEZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-04290-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 28.09.1992.

Datum poslednje obnove dozvole: 30.10.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2018.