

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KYBERNIN P

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Proszek (frakcja ludzkiego osocza)	309 mg
Antytrombina III	500 j.m.
Białko całkowite	95 mg

Po rekonstytucji w 10 ml (500 j.m.) wody do wstrzykiwań roztwór ten zawiera 50 j.m./ml antytrombiny III 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.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka i leczenie powikłań zakrzepowo-zatorowych w:

- wrodzonym niedoborze antytrombiny III
- nabytym niedoborze antytrombiny III

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie i czas trwania terapii substytucyjnej zależy od ciężkości przebiegu choroby i od stanu klinicznego pacjenta. Wielkość dawki i częstość podawania zawsze powinna być ustalona w każdym przypadku indywidualnie na podstawie skuteczności klinicznej oraz wyników badań laboratoryjnych.

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) antytrombiny III (AT III) odpowiada ilości antytrombiny III zawartej w 1 ml normalnego ludzkiego osocza. Takie stężenie przyjmuje się za 100% normy. Podanie 1 j.m. Kybernin P na kilogram masy ciała powoduje wzrost aktywności antytrombiny III o około 1,5%.

Dawkę początkową oblicza się za pomocą następującego wzoru:

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

Aktywność AT III początkowo powinna być zwiększona do poziomu 100% a następnie utrzymywana powyżej 80% przez cały czas leczenia.

Dawka powinna być określona na podstawie laboratoryjnych oznaczeń aktywności antytrombiny III. Oznaczenia powinny być przeprowadzane przynajmniej dwa razy dziennie, a gdy stan pacjenta ustabilizuje się raz dziennie i zawsze tuż przed kolejnym podaniem Kybernin P.

Należy pamiętać o tym, że w przypadku ciężkich stanów klinicznych, takich jak zespół rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego okres półtrwania antytrombiny III może być znacznie skrócony.

Noworodki, niemowlęta i dzieci

40-60 j.m. antytrombiny III 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 AT III musi być monitorowana częściej i nie powinna przekraczać 120%.

Czas trwania leczenia

Leczenie prowadzi się do momentu ustąpienia objawów klinicznych i uzyskania poziomu aktywności antytrombiny III w granicach normy.

Sposób podawania

Należy produkt zrekonstruować zgodnie z pkt 6.6. Następnie roztwór należy podawać w powolnej infuzji dożylnie 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

W oparciu o badania kliniczne użycie antytrombiny III do leczenia noworodkowego zespołu zaburzeń oddychania (IRDS, Infant Respiratory Distress Syndrome) u wcześniaków nie może być zalecane.

Jeżeli występuje reakcja alergiczna lub anafilaktyczna (patrz 4.8) po podaniu Kybernin P należy natychmiast przerwać infuzję i rozpocząć odpowiednie leczenie. W przypadku wystąpienia wstrząsu należy zachować aktualnie obowiązujące standardy medyczne.

Jeśli to konieczne należy postępować w następujący sposób:

- a) W reakcjach o łagodnym nasileniu: podać kortykosteroidy i leki przeciwhistaminowe.
- b) W ciężkich bądź zagrażających życiu reakcjach (wstrząs anafilaktyczny) w zależności od ciężkości reakcji:
 - natychmiast wstrzyknąć dożylnie adrenalinę (powoli),
 - dodatkowo, powoli wstrzyknąć dożylnie wysokie dawki kortykosteroidów,
 - jeśli to niezbędne uzupełnić poziom płynów, podać tlen.

Bezpieczeństwo stosowania pod względem możliwości przeniesienia wirusów

W przypadku podawania produktów leczniczych przygotowanych z ludzkiej krwi lub osocza, nie można całkowicie wykluczyć wystąpienia chorób zakaźnych spowodowanych przedostaniem się czynnika zakaźnego. Dotyczy to również patogenów o nieznanej dotychczas etiologii.

Wirusy takie jak parwowirus B19 lub wirus zapalenia wątroby typu A są szczególnie trudne do usunięcia lub dezaktywacji. Parwowirus B19 jest największym zagrożeniem dla seronegatywnych kobiet w ciąży i osób z upośledzoną odpornością.

Celem zmniejszenia ryzyka przenoszenia czynników zakaźnych prowadzi się szczegółową selekcję dawców i kontrole donacji osocza. Dodatkowo w procesie produkcyjnym Kybernin P są włączone procedury eliminujące/inaktywujące wirusy:

- Kybernin P jest przygotowywany wyłącznie z donacji osocza testowanych na obecność przeciwciał HIV-1, HIV-2, HCV i antygenu HBs.

- Ponadto pule osocza są testowane na obecność przeciwciał HIV-1, HIV-2 i antygenu HBs, a także wirusowego materiału genetycznego HBV, HCV i HIV-1 używając technologii amplifikacji kwasów nukleinowych (NAT, Nucleic Acid Amplification Technology) np. metody reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, Polymerase Chain Reaction). Ta druga metoda jest bardzo czułą próbą – w przeciwieństwie do badania przeciwciał - dzięki której jest możliwy prosty test na wykrycie wirusowego materiału genetycznego. Pula osocza jest używana w dalszym procesie przetwarzania jeśli wynik wszystkich testów jest ujemny.
- Proces produkcyjny Kybernin P składa się z wielu różnych etapów przyczyniających się do eliminacji i inaktywacji wirusów. Pastyzacja czyli ogrzewanie w roztworze wodnym w 60°C przez 10 godzin została wprowadzona w celu unieczynnienia wirusów.

Zalecane jest stosowanie szczepionek przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B przez pacjentów w czasie przyjmowania produktów pochodzących z krwi lub osocza, w tym Kybernin P.

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi leku Kybernin P, odnotować nazwę i numer serii produktu, aby móc powiązać pacjenta z daną serią leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Effekt hamowania koagulacji na skutek antytrombiny III jest znacznie powiększony przez równoczesne stosowanie heparyny. Może to prowadzić do znacznego skrócenia okresu półtrwania antytrombiny III, co znacznie zwiększa ryzyko krwawień.

Zwłaszcza u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawień równoczesne podawanie niefrakcjonowanej heparyny w dawkach większych niż 500 j.m. musi być bardzo dokładnie ustalone. Należy dokładnie monitorować parametry krzepnięcia i aktywność antytrombiny III.

Równoczesne podanie AT III z innymi produktami hamującymi koagulację, np. z aktywowanym białkiem C, powinno odbywać się wyłącznie pod szczególnym nadzorem, ponieważ zwiększa to zdecydowanie ryzyko wystąpienia krwawienia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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 również negatywnych danych co do leczenia podczas ciąży i laktacji. Dlatego Kybernin P może być używany podczas ciąży i laktacji, jeśli jest to wyraźnie wskazane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kybernin P nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W rzadkich przypadkach mogą wystąpić: reakcje alergiczno-anafilaktyczne (uczucie chłodu, duszności, obrzęk, nadciśnienie - hipertensja, hipotensja, wysypka, zaczerwienienie, tachykardia oraz reakcje uogólnione takie jak uczucie bólu w klatce piersiowej, gorączka, ból głowy, mdłości i/lub wymioty.

Postępowanie terapeutyczne uzależnione jest od rodzaju i ciężkości objawów niepożądanych zakaźnych (patrz 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Dotychczas nieznane są objawy związane z przedawkowaniem Kybernin P.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Antytrombina III jest głównym inhibitorem krzepnięcia we krwi. Hamujące działanie polega na tworzenie się kowalencyjnych wiązań pomiędzy antytrombiną III i centrum aktywnym proteazy serynowej. Te inhibicyjno-koagulacyjno-enzymatyczne kompleksy są usuwane przez układ siateczkowo-śródbłonkowy. Czynnikiem silnie hamującym są trombina i czynnik Xa oraz inne aktywne postaci czynnika IX, XI i XII. Ze względu na szeroką funkcję hamującą, która jest silnie przyspieszana przez heparynę, antytrombina III odgrywa decydującą rolę w regulacji hemostazy.

Aktywność antytrombiny III u osób dorosłych wynosi 80-120%, a u noworodków połowę tej wartości.

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 antytrombiny III 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 III wymagane jest kilka razy dziennie. Do tego celu używamy odpowiedniej analizy substratów chromogenicznych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność

Ludzka antytrombina III 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 embriotoksyczności. 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

Do infuzji jako rozpuszczalnika zalecane jest zastosowanie albuminy ludzkiej 5%. Dodatkowo do przygotowania rozcieńczeń w stosunku 1:5 można użyć: roztworu Ringera z dodatkiem mleczanu, soli fizjologicznej, 5% roztworu glukozy lub polygelin.

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

Nie należy mieszać Kybernin P z innymi produktami leczniczymi w strzykawce lub zestawie do infuzji. 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 do 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 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.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci!

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Opakowanie z 500 j.m.

1 fiołka z proszkiem

1 fiołka z 10 ml wody do wstrzykiwań (roztwarzalnik)

1 igła dwustronna

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

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

Odpowiednie rozcieńczalniki do przygotowywania roztworu do infuzji znajdują się w punkcie 6.2.

Nie używać roztworów, które są mętne lub zawierają pozostałości (osad/cząstki).

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny 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(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

7543

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 luty 1998
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 maj 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO