

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Kybernin P 500 IU

Kybernin P 1000 IU

prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Kybernin P sa dodáva ako prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok.

Jedna injekčná liekovka obsahuje nominálne 500/1000 IU ľudského antitrombínu získaného z plazmy ľudských darcov.

Liek obsahuje približne 50 IU/ml ľudského antitrombínu získaného z plazmy ľudských darcov po rekonštitúcii s 10/20 ml vody na injekciu.

Sila (IU) je stanovená na základe chromogénneho testu podľa Európskeho liekopisu. Špecifická aktivita Kyberninu P je približne 5 IU/mg proteínu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Jedna injekčná liekovka Kyberninu P 500 IU obsahuje maximálne 44,76 mg sodíka (nachádza sa v kuchynskej soli). To zodpovedá 2 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka pre dospelých.

Jedna injekčná liekovka Kyberninu P 1000 IU obsahuje maximálne 89,52 mg sodíka (nachádza sa v kuchynskej soli). To zodpovedá 4,5 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka pre dospelých.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok

Prášok: biely, jemný prášok.

Rozpúšťadlo: číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Profylaxia a liečba tromboembolických komplikácií pri:

- vrodennom nedostatku antitrombínu III
- získanom nedostatku antitrombínu III

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pri liečbe vrodeného nedostatku antitrombínu treba, aby dávkovanie bolo individuálne pre každého pacienta, pričom sa zohľadňuje rodinná anamnéza s ohľadom na tromboembolické prípady, aktuálne faktory klinického rizika a výsledky laboratórných skúšok.

Dávkovanie a trvanie substitučnej liečby pri získanej nedostatočnosti závisia od plazmatickej hladiny antitrombínu, od prítomnosti príznakov zvýšeného obratu, od základnej poruchy a od závažnosti klinického stavu. Množstvo podávaného lieku a frekvencia podávania má byť vždy založené na klinickej účinnosti a výsledkoch laboratórných vyšetrení v individuálnom prípade.

Množstvo jednotiek podávaného antitrombínu sa vyjadruje v medzinárodných jednotkách (IU), ktoré zodpovedajú štandardom WHO pre antitrombín. Plazmatická aktivita antitrombínu sa vyjadruje v percentách (v pomere k normálnej ľudskej plazme) alebo v IU (v pomere k medzinárodným štandardom pre antitrombín).

Jedna medzinárodná jednotka (IU) aktivity antitrombínu sa rovná množstvu antitrombínu v jednom ml normálnej ľudskej plazmy. Výpočet požadovanej dávky antitrombínu je založený na empirickom zistení, že 1 medzinárodná jednotka (IU) antitrombínu na kilogram telesnej hmotnosti zvyšuje aktivitu antitrombínu približne o 1,5 %.

Začiatková dávka sa vypočíta podľa nasledovného vzorca:

Požadované jednotky = telesná hmotnosť [kg] × (100 - aktuálna aktivita antitrombínu [%]) × 2/3

Začiatková cieľová antitrombínová aktivita závisí od klinického stavu. Ak je stanovená indikácia pre substitúciu antitrombínu, má byť dávkovanie dostatočné, aby sa dosiahla cieľová aktivita antitrombínu a bola udržaná účinná hladina. Dávkovanie sa má stanoviť a sledovať na základe laboratórných meraní biologickej aktivity antitrombínu, ktoré majú byť vykonávané minimálne dvakrát denne do stabilizácie pacienta, potom jedenkrát denne, najlepšie bezprostredne pred ďalšou infúziou. Úprava dávkovania má zohľadniť ako známky zvýšeného obratu antitrombínu podľa laboratórných hodnôt, tak aj klinický priebeh. Aktivita antitrombínu má byť počas liečby udržiavaná nad 80 %, pokiaľ klinické údaje nevyžadujú inú účinnú hladinu.

Zvyčajná začiatková dávka pri vrodenom nedostatku je 30-50 IU/kg.

Potom sa dávkovanie, frekvencia a dĺžka trvania liečby má upraviť podľa biologických údajov a klinickej situácie.

Pediatrická populácia

40 – 60 IU antitrombínu na kg telesnej hmotnosti na deň v závislosti od stavu zrážanlivosti krvi. Ak to vyžaduje klinický stav, môžu byť v individuálnych prípadoch vyššie dávky. Aktivita antitrombínu sa musí potom sledovať častejšie a nesmie prekročiť 120 %.

Spôsob podávania

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Podávajte pomaly intravenózne injekciou alebo infúziou (max. 4 ml/min).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Údaje z klinických skúšaní a systematických preskúmaní používania antitrombínu III na liečbu predčasne narodených detí s neschválenou indikáciou syndróm respiračnej tiesne novorodenca (Infant

Respiratory Distress Syndrom, IRDS) naznačujú zvýšené riziko intrakraniálneho krvácania a úmrtnosti bez preukázaného priaznivého účinku.

Možné sú reakcie z precitlivenosti alergického typu podobne ako v prípade všetkých intravenózných liekov s obsahom proteínov. Pacienti sa musia počas obdobia podávania infúzie podrobne monitorovať a starostlivo pozorovať ohľadom akýchkoľvek príznakov. Pacientov treba informovať o včasných príznakoch reakcií z precitlivenosti, ktoré zahŕňajú vyrážky, generalizovanú urtikáriu, napätie na hrudi, sipot, hypotenziu a anafylaxiu. Ak sa po podaní objavia tieto príznaky, treba, aby pacienti kontaktovali svojho lekára. V prípade šoku treba poskytnúť štandardné lekárske ošetrovanie.

Vírusová bezpečnosť

Štandardné opatrenia na predchádzanie infekcií, ktoré sú následkom podávania liekov vyrábaných z ľudskej krvi alebo plazmy, zahŕňajú výber darcov, kontrolu jednotlivých odberov a poolov plazmy na špecifické infekčné markery a zaradenie účinných výrobných krokov na inaktiváciu/odstránenie vírusov. Napriek týmto opatreniam pri podávaní liekov vyrobených z ľudskej krvi alebo plazmy nie je možné úplne vylúčiť možnosť prenosu infekcie. Platí to aj pre akékoľvek neznáme alebo práve objavené vírusy a iné patogény.

Vykonané opatrenia sú účinné proti obaleným vírusom ako je vírus ľudskej imunodeficiencie (HIV), vírus hepatitídy B (HBV) a vírus hepatitídy C (HCV) a pre neobalené vírusy ako je vírus hepatitídy A (HAV) a parvovírus B19.

U pacientov s pravidelným alebo opakovaným príjmom liekov s antitrombínom získavaných z ľudskej plazmy sa musí zväžiť vhodné očkovanie (hepatitída typu A a B).

Je nevyhnutné, aby sa po každom podaní Kyberninu P pacientovi zaznamenal názov a číslo šarže podaného lieku, aby sa udržiavali záznamy o prepojení medzi pacientom a šaržou podaného lieku.

Klinický a biologický dohľad pri použití antitrombínu spolu s heparínom:

- Kvôli správnej úprave dávkovania heparínu a zabráneniu nadmernej hypokoagulabilite treba pravidelne vykonávať kontroly rozsahu antikoagulácie (APPT a v prípade potreby aktivity antifaktora Xa) v krátkych intervaloch a najmä počas prvých minút/hodín po začiatku používania antitrombínu.
- Kvôli úprave individuálnej dávky treba merať hladiny antitrombínu každý deň. Treba zohľadniť riziko zníženia hladín antitrombínu predĺženou liečbou nefrakcionovaným heparínom.

Obsah sodíka

Jedna injekčná liekovka Kyberninu P 500 IU obsahuje maximálne 44,76 mg sodíka (nachádza sa v kuchynskej soli). To zodpovedá 2 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka pre dospelú osobu.

Jedna injekčná liekovka Kyberninu P 1000 IU obsahuje maximálne 89,52 mg sodíka (nachádza sa v kuchynskej soli). To zodpovedá 4,5 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Heparín: náhrada antitrombínu počas podávania heparínu v terapeutických dávkach zvyšuje riziko krvácania. Účinok antitrombínu je výrazne zvýšený heparínom. Biologický polčas antitrombínu môže výrazne klesnúť pri súbežnom podávaní heparínu v dôsledku zrýchleného metabolizmu antitrombínu. Preto u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania treba klinicky a biologicky sledovať súbežné podávanie antitrombínu s heparínom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Skúsenosti s bezpečnosťou liekov s obsahom ľudského antitrombínu počas gravidity u ľudí sú obmedzené.

Bezpečnosť použitia Kyberninu P počas gravidity u ľudí sa neskúmala v kontrolovanom klinickom skúšaní. Štúdie na zvieratách nemôžu dostatočne zhodnotiť bezpečnosť z hľadiska reprodukcie, vývoja embrya a plodu, priebehu tehotenstva, pre- a postnatálneho vývoja.

Nie sú známe negatívne poznatky o liečbe počas gravidity a dojčenia. Preto sa Kybernin P má podávať gravidným alebo dojčiacim ženám s nedostatkom antitrombínu len, ak je to jednoznačne indikované, pričom v prípade týchto pacientok treba vziať do úvahy, že gravidita znamená zvýšené riziko tromboembolických udalostí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nepozoroval sa žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Precitlivosť alebo alergické reakcie (ktoré môžu zahŕňať angioedém, pálenie a pichanie v mieste podania infúzie, zimnicu, sčervenanie, generalizovanú urtikáriu, bolesť hlavy, žihľavku, hypotenziu, letargiu, nevoľnosť, nepokoj, tachykardiu, tlak na hrudníku, mravčenie, vracanie, pískanie) boli pozorované zriedkavo, a v niektorých prípadoch môžu prejsť až do ťažkej anafylaxie (vrátane šoku).

V zriedkavých prípadoch bola pozorovaná horúčka.

Nasledujúce nežiaduce reakcie sú zo sledovania po uvedení lieku na trh. V prípade, že sú k dispozícii údaje, boli použité nasledujúce štandardné kategórie frekvencie:

| | |
|-----------------|---|
| Veľmi časté | $\geq 1/10$ |
| Časté | $\geq 1/100$ až $< 1/10$ |
| Menej časté | $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ |
| Zriedkavé | $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ |
| Veľmi zriedkavé | $> 1/10\ 000$ (vrátane jednotlivých prípadov) |

| Trieda orgánových systémov | Používaný výraz | Frekvencia |
|--|--|------------|
| Poruchy imunitného systému | Precitlivosť/anafylaktická reakcia, vrátane závažnej anafylaxie a šoku | Zriedkavé |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | Horúčka | Zriedkavé |

Informácie o vírusovej bezpečnosti sú uvedené v časti 4.4.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne príznaky predávkovania antitrombínom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotiká, heparíny, antitrombín III
ATC kód: B01AB02

Antitrombín s molekulovou hmotnosťou 58 kD je glykoproteín zložený zo 432 aminokyselín, ktorý patrí do veľkej skupiny serpínov (inhibítory serínproteázy). Je to jeden z najdôležitejších prirodzených inhibítorov krvnej koagulácie. Inhibičné pôsobenie je založené na tvorbe kovalentnej väzby medzi antitrombínom III a aktívnym centrom serínových proteáz. K faktorom, ktoré sú inhibované najsilnejšie, patrí trombín a faktor Xa, ale tiež faktory aktivácie kontaktu, vlastného systému a faktor VIIa/komplex -tkanivových faktorov. Aktivitu antitrombínu značne zvyšuje heparín a antikoagulačné účinky heparínu závisia od prítomnosti antitrombínu.

Antitrombín obsahuje dve funkčne dôležité domény. Prvá doména obsahuje reaktívne centrum a predstavuje miesto štiepenia pre proteinázy, ako je napríklad trombín, predpoklad pre tvorbu stabilného komplexu proteináza-inhibítora. Druhá doména sa viaže na glykozamínoglykán a je zodpovedná za interakciu s heparínom a príbuznými látkami, čo urýchľuje inhibíciu trombínu. Komplexy inhibítora-koagulačný enzým sa odstraňujú prostredníctvom retikuloendoteliálneho systému.

Aktivita antitrombínu u dospelých je 80-120 % a u novorodencov je asi 40-60 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Intravenózne podanie znamená, že liek je k dispozícii okamžite; po podaní, jeho biologická dostupnosť je priamo úmerná podanej dávke. U 5 zdravých testovaných osôb bolo po podaní zistené 65 % podanej dávky *in vivo* (vyčíslené pri $T_{max} = 1,15$ hodín).

Kybernin P je distribuovaný a metabolizovaný rovnakým spôsobom ako fyziologický inhibítora.

Biologický polčas je 2,5 dňa, ale v podmienkach s akútnou spotrebou môže byť však skrátený na niekoľko hodín. U týchto pacientov sa vyžaduje stanovenie aktivity antitrombínu niekoľkokrát denne. Na tieto účely je vhodná analytická metóda s využitím chromogénneho substrátu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické vlastnosti

Antitrombín III je normálnou zložkou ľudskej plazmy. Testovanie toxicity jednej dávky neumožňuje odhad toxickej alebo smrteľnej dávky. Pri pokusoch na zvieratách sa nezistili žiadne príznaky akútnej toxicity.

Opakované testovanie toxických dávok na zvieratách je nepraktické v dôsledku tvorby protilátok na heterológne proteíny u zvierat.

Mutagenita

Doterajšie skúsenosti z klinickej praxe nenaznačujú, že by liek mal toxické účinky na embryo alebo plod. Nepozorovali sa ani onkogénne, ani mutagénne účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kyselina aminooctová
chlorid sodný
nátriumcitrát
kyselina chlorovodíková alebo hydroxid sodný (v malých množstvách na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Vzhľadom na pozorované straty aktivity antitrombínu sa neodporúča použiť hydroxyetylový škrob (HES) ako rozpúšťadlo na infúzie.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi, rozpúšťadlami a riedidlami okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Dopamín, dobutamín a furosemid sa nemajú podávať cez rovnaký venózný prístup.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Kybernin P sa nesmie použiť po dátume expirácie uvedenom na škatuli a injekčnej liekovke.

Po rekonštitúcii je dokázaná fyzikálno-chemická stabilita 8 hodín pri izbovej teplote (max. 25 °C).

Kybernin P neobsahuje žiadne konzervačné látky, preto z mikrobiologického hľadiska treba pripravený liek okamžite použiť. Ak sa liek nepodá okamžite, uchovávanie lieku nesmie presiahnuť 8 hodín pri teplote 25 °C.

Ak už je injekčná liekovka otvorená, obsah sa musí okamžite použiť.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajúte v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok (500/1000 IU) v injekčnej liekovke (sklo typu II) so zátkou (brómbutylová guma), tesnením (hliník) a flip-off viečkom (polypropylén).

Rozpúšťadlo (10/20 ml) v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (chlórbutylová alebo brómbutylová guma), tesnením (hliník) a flip-off viečkom (polypropylén).

Prenosová súprava

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné pokyny

Prášok sa má úplne rozpustiť v dodanom rozpúšťadle za aseptických podmienok. Získa sa číry alebo mierne opalizujúci roztok.

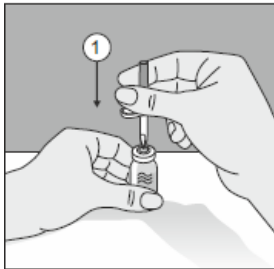
Na podávanie vo forme infúzie je vhodné ako riedidlo 5 % roztok ľudského albumínu.

Na prípravu riedenia až do pomeru 1:5 sa môžu použiť nasledujúce roztoky: Ringerov laktátový roztok, fyziologický roztok chloridu sodného, 5 % roztok glukózy alebo polygelín.

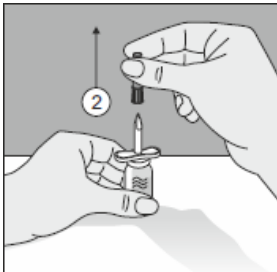
Rekonštituovaný roztok treba pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc a zmenu farby. Roztok musí byť číry alebo slabopalizujúci. Nepoužívajte roztoky, ktoré sú zakalené alebo majú usadeninu.

Rekonštitúcia

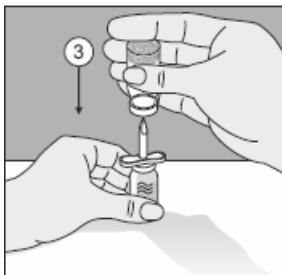
Pre správne zaobchádzanie s dvojitém hrotom Transofix® postupujte podľa nasledujúcich krokov:



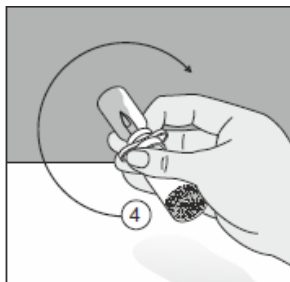
1. Po odstránení jednej z dvoch ochranných krytiiek zatlačte odkrytý hrot kolmo na gumovú zátku injekčnej liekovky s rozpúšťadlom.



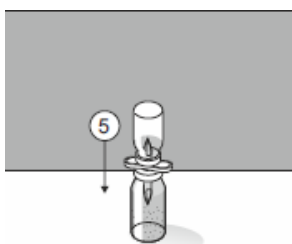
2. Odstráňte ochranný kryt z druhého hrotu.



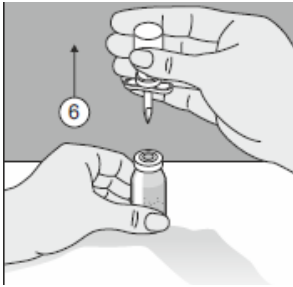
3. Najskôr prepichnete týmto hrotom zátku injekčnej liekovky.



4. Otočte celú zostavu o 180°.



5. Položte liekovku s prípravkom dnom dolu. Rozpúšťadlo tak pretečie do injekčnej liekovky.



6. Dvojitý hrot Transofix® spolu s injekčnou liekovkou od rozpúšťadla vytiahnite z injekčnej liekovky s liekom a následne sa liek Kybernin P rozpustí. Rekonštituovaný liek Kybernin P môžete natiahnuť do injekčnej striekačky a podať.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Kybernin P 500 IU: 75/0131/84-CS
Kybernin P 1000 IU: 75/0065/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 06. júna 1984
Dátum posledného predĺženia registrácie: 03. marca 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Apríl 2023