

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Kybernin P 500 prašak za otopinu za injekciju ili infuziju (antitrombin, ljudski)

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se Vašem liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Kybernin P 500 prašak za otopinu za injekciju ili infuziju (*u nastavku teksta samo „Kybernin P 500“*) i za što se koristi?
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Kybernin P 500?
3. Kako uzimati Kybernin P 500?
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Kybernin P 500?
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Kybernin P 500 i za što se koristi

Kybernin P 500 sadrži antitrombin proizveden iz ljudske plazme. Antitrombin je prirodni sastojak ljudske plazme i važan je za sprječavanje zgrušavanja krvi.

Kybernin P 500 se koristi za liječenje urođenog nedostatka antitrombina kako bi se spriječio nastanak ili povećanje krvnih ugrušaka te tromboembolija (otpuštanje ugrušaka u krvne žile i začepljenje krvne žile) u rizičnim kliničkim situacijama kao što su operacije i period neposredno prije, tijekom i odmah nakon poroda.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Kybernin P 500

##### Nemojte uzimati Kybernin P 500:

- ako ste alergični na djelatnu tvar ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.1).

##### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se Vašem liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Kybernin P 500.

##### Djeca i adolescenti

Podaci dobiveni iz kliničkih ispitivanja i sustavnih preglednih članaka u vezi s primjenom antitrombina (antitrombin III) u liječenju nedonoščadi u neodobroj indikaciji neonatalnog respiratornog distress sindroma (IRDS) ukazuju na povećan rizik od intrakranijalnog krvarenja i smrtnosti u odsutnosti dokazanog korisnog učinka.

Na temelju kliničkih ispitivanja, ne preporuča se primjena antitrombina III za liječenje dječjeg respiratornog distress sindroma (*eng. Infant Respiratory Distress Syndrome = IRDS*) kod prerano rođene dojenčadi.

Kao i kod bilo kojeg intravenskog proteinskog lijeka, moguće su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa. Bolesnici moraju biti pažljivo praćeni i motreni zbog moguće pojave različitih simptoma tijekom cijelog razdoblja primjene infuzije. Bolesnike je potrebno obavijestiti o ranim znakovima reakcija preosjetljivosti uključujući koprivnjaču, generaliziranu koprivnjaču, stezanje u prsima, piskanje,

snižen tlak i anafilaksiju. Ako se ovi simptomi jave nakon primjene, potrebno je odmah kontaktirati svog liječnika.

U slučaju šoka potrebno je primijeniti standardno medicinsko liječenje.

#### Sigurnost od virusa

Kod lijekova priređenih iz ljudske krvi ili plazme, provode se određene mjere sprječavanja infekcija koje se mogu prenijeti na pacijenta. One uključuju:

- pažljiv odabir davatelja krvi i plazme da bi se osiguralo da su oni s potencijalnim rizikom prijenosa infekcija isključeni
- testiranje svake donacije i pulirane plazme na biljege virusa/infekcija
- uključivanje koraka obrade plazme koji mogu inaktivirati ili ukloniti viruse

Unatoč tome, kod primjene lijekova priređenih iz ljudske krvi ili plazme, mogućnost prijenosa uzročnika zaraze ne može se u potpunosti isključiti. Isto se također odnosi na nepoznate ili nove viruse i druge patogene uzročnike.

Poduzete mjere se smatraju učinkovitima za viruse s ovojnicom, kao što su virus ljudske imunodeficijencije (HIV), virus hepatitisa B (HBV), virus hepatitisa C (HCV) i za viruse bez ovojnice, kao što su hepatitis A i parvovirus B19.

Vaš liječnik Vam može preporučiti da razmotrite cijepljenje protiv hepatitisa A i B ako redovito/u više navrata uzimate antitrombinske lijekove priređene iz ljudske plazme.

Preporuča se zabilježiti naziv lijeka i broj serije proizvoda svaki put kada primijenite dozu Kybernina P 500 kako bi se mogla utvrditi veza između bolesnika i serije lijeka.

Klinički i biološki nadzor pri istodobnoj primjeni antitrombina i heparina:

- Da bi se prilagodila doza heparina i izbjegla pretjerana hipokoagulabilnost, potrebno je redovito kontrolirati jačinu/opseg antikoagulacije (APPT, i anti-FXa aktivnost gdje je prikladno) u kratkim vremenskim razmacima, a posebice u prvim minutama/satima nakon početka primjene antitrombina.
- Dnevno mjerenje razine antitrombina, da bi se prilagodila individualna doza zbog rizika smanjenja razine antitrombina produženim liječenjem nefrakcioniranim heparinom.

#### **Drugi lijekovi i Kybernin P 500**

Heparin je prirodni sastojak ljudskog organizma i ima ulogu u sprječavanju zgrušavanja krvi. Nadomještanje antitrombina za vrijeme primjene lijeka heparina u terapijskoj dozi povećava rizik od krvarenja. Heparin značajno povećava učinak antitrombina. Poluživot antitrombina može se značajno smanjiti s istovremenom primjenom heparina zbog ubrzane razgradnje antitrombina. Stoga je istovremenu primjenu heparina i antitrombina potrebno klinički i biološki pratiti kod bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja.

#### Inkompatibilnosti

Ne preporuča se upotreba hidroksietilnog škroba (*eng. HES*) kao otapala (za infuziju) jer je primijećen gubitak aktivnosti antitrombina.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima u štrcaljki ili priboru za infuziju. Dopamin, dobutamin i furosemid se ne smiju dati istim venskim pristupom.

#### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Saznanja o sigurnosti primjene lijekova s ljudskim antitrombinom u trudnoći su ograničena. Kontrolirane kliničke studije s Kyberninom P 500 za vrijeme trudnoće i dojenja nisu provedene. Ispitivanja na životinjama nisu dovoljna za procjenu sigurnosti u odnosu na reprodukciju, razvoj embrija ili fetusa, tijekom gestacije te pre- i postnatalni razvoj.

Nema negativnih iskustava s obzirom na liječenje tijekom trudnoće i dojenja. Stoga se Kybernin P 500 treba koristiti tijekom trudnoće i dojenja kod žena s manjkom antitrombina samo ako je nedvojbeno indicirano, uzimajući u obzir da trudnoća povećava rizik od tromboembolijskih događaja kod tih bolesnica.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nije primijećen utjecaj Kybernina P 500 na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **Kybernin P 500 sadrži natrij**

Jedna bočica Kybernina P 500 sadrži maksimalno 44,76 mg natrija što odgovara 2 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odrasle.

## **3. Kako uzimati Kybernin P 500?**

Liječenje je potrebno započeti pod nadzorom liječnika iskusnog u liječenju bolesnika s manjkom antitrombina.

### Doziranje

Kod urođenog nedostatka, dozu je potrebno individualizirati za svakog bolesnika uzimajući u obzir obiteljsku povijest bolesti s pozornosti na tromboembolijske događaje, postojeće kliničke faktore rizika i laboratorijske nalaze.

Doziranje i trajanje nadomjesnog liječenja kod urođenog nedostatka ovisi o razini antitrombina u plazmi, prisutnosti znakova povećane razgradnje, postojećem poremećaju i težini kliničkog stanja. Količina koju treba primijeniti i učestalost primjene trebaju uvijek biti temeljeni na kliničkoj učinkovitosti i laboratorijskom nalazu u svakom pojedinom slučaju.

Broj primijenjenih jedinica antitrombina izražava se u internacionalnim jedinicama (IU) koje su u korelaciji s važećim WHO standardom za antitrombin. Aktivnost antitrombina u plazmi izražava se ili u postocima (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili u internacionalnim jedinicama (u odnosu na internacionalni standard za antitrombin u plazmi).

Aktivnost jedne internacionalne jedinice (IU) antitrombina jednaka je količini antitrombina prisutnom u 1 ml normalne ljudske plazme. Izračun potrebne doze antitrombina zasniva se na empirijskom podatku da 1 internacionalna jedinica (IU) antitrombina po kilogramu tjelesne težine povećava aktivnost antitrombina u plazmiza približno 1,5%.

Početna doza određuje se uporabom sljedeće formule:

Potrebne jedinice = tjelesna težina (kg) x (100 - stvarna aktivnost antitrombina [%]) x 2/3

Početna ciljana aktivnost antitrombina ovisi o kliničkoj slici. Kad se ustanovi indikacija za nadomještanje antitrombina, doziranje bi trebalo biti dovoljno za postizanje ciljane aktivnosti antitrombina i održavanje učinkovite razine. Doziranje treba odrediti i pratiti na osnovu laboratorijskih mjerenja aktivnosti antitrombina, što je potrebno napraviti najmanje dva puta dnevno dok se bolesnik ne stabilizira, a nakon toga jednom dnevno, najbolje neposredno prije sljedeće infuzije. Pri korekciji doziranja moraju se uzeti u obzir znakovi povećane razgradnje antitrombina prema laboratorijskim kontrolnim nalazima i kliničkom tijeku. Aktivnost antitrombina potrebno je održavati iznad 80% tijekom čitavog liječenja osim ako osobitosti kliničke slike ne ukazuju na drugačiju razinu učinkovitosti.

Ne smije se zaboraviti da se poluzivot antitrombina u plazmi može značajno smanjiti u određenim kliničkim situacijama kao što je diseminirana intravaskularna koagulacija.

Kod urođenog nedostatka bi uobičajena početna doza bila 30-50 IU/kg. Nakon toga, dozu i učestalost, kao i trajanje liječenja, potrebno je prilagoditi biološkim podacima i kliničkoj slici.

#### **Primjena u novorođenčadi, dojenčadi i djece**

40 - 60 IU antitrombina po kilogramu tjelesne težine dnevno, ovisno o koagulacijskom statusu. U pojedinačnim slučajevima, ovisno o kliničkom stanju, mogu biti potrebne veće doze. Aktivnost antitrombina treba tada učestalo provjeravati i ona ne smije prijeći 120%.

#### Način primjene

Prašak treba u cijelosti rekonstituirati priloženim otapalom u aseptičnim uvjetima. Dobije se bistra do blago opalescentna otopina.

Rekonstituirani lijek je prije primjene potrebno vizualno pregledati lijek zbog utvrđivanja prisutnosti čestica i promjene boje. Ne koristiti otopine koje su zamućene ili sadrže talog ili čestice. Otopina 5% humanog albumina prikladna je kao otapalo pri primjeni lijeka u infuziji. Za pripremu otopine u razrijeđenjima do 1:5, također se mogu koristiti: Ringerova otopina s dodatkom laktata, fiziološka otopina, 5% otopina glukoze ili poligelin.

Otopinu injicirajte ili infundirajte polako intravenski (maksimalno 4 ml/minuti).

#### **Ako uzmete više Kybernina P 500 nego što ste trebali**

Simptomi predoziranja Kyberninom P 500 nisu zabilježeni.

U slučaju bilo kakvih nejasnoća ili pitanja u vezi s primjenom Kybernina P 500 obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

#### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, Kybernin P 500 može uzrokovati nuspojave iako se one neće razviti kod svakoga.

Navedene nuspojave zasnovane su na razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. U slučaju dostupnih podataka, sljedeće standardne kategorije učestalosti su korištene:

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba  
Često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba  
Manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba  
Rijetko: mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba  
Vrlo rijetko: mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba  
Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

Klasifikacija organskih sustava	Prioritetan pojam	Učestalost
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost/anafilaktičke reakcije (npr. zimica, otežano disanje, povišeni tlak, sniženi tlak, osip, crvenilo, ubrzan rad srca)	Rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrućica	Rijetko

Za informacije o sigurnosti od virusa vidjeti dio „Upozorenja i mjere opreza“.

O svakoj nuspojavi potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti Vašeg liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava **navedenog u Dodatku V.**

Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka

## **5. Kako čuvati Kybernin P 500**

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Čuvati na sobnoj temperaturi (maksimalno +25 °C). Ne zamrzavati.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju lijeka. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nakon rekonstitucije dokazana je fizikalno - kemijska stabilnost tijekom 8 sati na sobnoj temperaturi (maksimalno +25 °C).

S mikrobiološkog stajališta, a i obzirom da Kybernin P 500 ne sadrži konzervans, lijek treba primijeniti neposredno nakon otapanja, osim ako postupak otvaranja/otapanja/razrjeđenja isključuje rizik od mikrobne kontaminacije

Ukoliko se ne primjeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika Neiskorištenu lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Kybernin P 500 sadrži?**

Lijek rekonstituiran s 10 ml vode za injekcije sadrži približno 50 IU/ml (500 IU/10ml) ljudskog antitrombina dobivenog iz ljudske plazme.

Aktivnost (IU) se određuje kromogenom metodom prema Europskoj farmakopeji. Specifična aktivnost Kybernin-a P 500 je približno 5.2 IU po mg proteina.

Pomoćne tvari su glicin, natrijev klorid, natrijev citrat, kloridna kiselina (HCl) ili natrijev hidroksid (NaOH) (u malim količinama, za podešavanje pH), voda za injekcije (za rekonstituciju).

Kybernin P 500 nakon rekonstitucije u priloženom otapalu ima pH 6.5 - 7.5

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna bočica sadrži maksimalno 44,76 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli). To odgovara 2% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

### **Kako Kybernin P 500 izgleda i sadržaj pakiranja?**

Kybernin P 500 je bijeli prašak za otopinu za injekciju ili infuziju.

Otapalo je bistra i bezbojna voda za injekcije

Pakiranje od 500 IU

1 bočica s praškom

1 bočica s 10 ml vode za injekcije

1 šiljak za prijenos

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijek u promet i proizvođač**  
CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Str. 76, 35041 Marburg, Njemačka

**Predstavnik nositelja odobrenja za Republiku Hrvatsku**

Marti Farm d.o.o.  
Lašćinska cesta 40  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
Tel: +385 1 5588 297

**Način i mjesto izdavanja lijeka**

Lijek se izdaje na recept, u ljekarni.

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u ožujku 2020.**

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

**Doziranje**

U kongenitalnom nedostatku, doziranje treba prilagoditi za svakog pacijenta uzimajući u obzir obiteljsku povijest u pogledu tromboembolijskih događaja, stvarnih kliničkih čimbenika rizika i laboratorijske procjene.

Doza i trajanje supstitucijske terapije u stečenom nedostatku ovise o razini antitrombina u plazmi, prisutnost znakova povećanog prometa, osnovni poremećaj i ozbiljnost kliničkog stanja. Količina koja se treba davati i učestalost primjene uvijek treba biti zasnovana na kliničkoj učinkovitosti i laboratorijskoj procjeni u pojedinom slučaju.

Broj jedinica administriranog antitrombina izražava se u međunarodnim jedinicama (IU), koje su vezane uz trenutni WHO standard za antitrombin. Aktivnost antitrombina u plazmi se izražava bilo kao postotak (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili u međunarodnim jedinicama (u odnosu na Međunarodni Standard za antitrombin u plazmi).

Jedna međunarodna jedinica (IU) antitrombinske aktivnosti jednaka je onoj količini antitrombina u 1 ml normalne ljudske plazme. Izračunavanje potrebne doze antitrombina temelji se na empirijskom nalazu da 1 antitrombin po međunarodnoj jedinici (IU) po kg tjelesne težine podiže antitrombinsku aktivnosti u plazmi za oko 1,5%.

Početna doza se određuje primjenom sljedeće formule:

Potrebne jedinice = tjelesna težina [kg] x (100 - stvarna antitrombinska aktivnost [%]) x 2/3.

Početna aktivnost antitrombina ovisi o kliničkoj situaciji. Kada je uspostavljena indikacija za antitrombinsku supstituciju, doza bi trebala biti dovoljna za postizanje ciljne antitrombinske aktivnosti, te održavanje učinkovite razine. Doziranje treba biti određeno i praćeno se na temelju laboratorijskih mjerenja aktivnosti antitrombina, koja bi se trebala obavljati najmanje dva puta dnevno dok se pacijent ne stabilizira, a zatim, poželjno, jednom dnevno neposredno prije sljedeće infuzije. Ispravak doze trebao bi uzeti u obzir oba znaka povećani promet antitrombina prema laboratorijskim kontrolama i kliničkom tijeku. Antitrombinska aktivnost treba biti održavana iznad 80% tijekom trajanja liječenja, osim ako klinički podaci ne ukazuju na drukčiju učinkovitu razinu.

Uobičajena početna doza u kongenitalnom nedostatku bila bi 30-50 IU / kg.

Nakon toga, doziranje i učestalost, kao i trajanje liječenja treba prilagoditi biološkim podacima i kliničkoj situaciji.

#### Pedijatrijska populacija

40 do 60 IU antitrombina po kg tjelesne težine dnevno, ovisno o statusu koagulacije. Ako su potrebne zbog kliničkog stanja veće doze mogu biti neophodne u pojedinačnim slučajevima. Antitrombinska aktivnost se zatim češće prati i ne smije prelaziti 120%.

#### Način primjene

Ubrizgajte ili ulijte otopinu polako intravenski (maksimalno 4 ml / min).

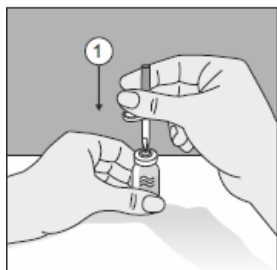
#### Inkompatibilnosti

Korištenje hidroksietil škroba (HES), ipak nije preporučljivo kao razrjeđivača (za infuzije) jer se opaža gubitak antitrombinske aktivnosti.

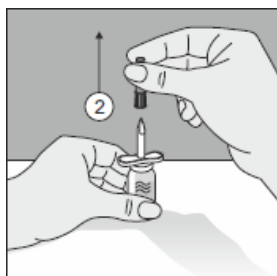
Dopamin, dobutamin i furosemid ne bi trebali biti primijenjeni istim venskim pristupom.

#### Rekonstitucija

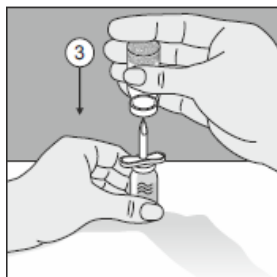
Za pravilno rukovanje s dvostrukim šiljkom pratite sljedeće korake:



1. Nakon uklanjanja jednog od dva zaštitna poklopca ogoljeni šiljak postavite okomito u gumeni čep bočice s otapalom.

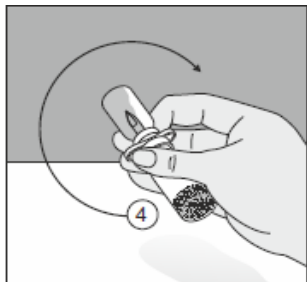


2. Uklonite zaštitni poklopac s drugog šiljka.

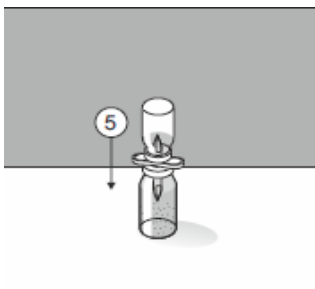


3. Prvo probušite šiljkom glavu bočice.

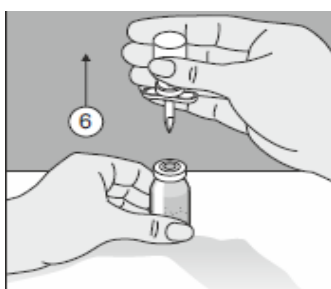




4. Čitav proizvod okrenite za 180°



5. Postavite na dno bočice. Otapalo će preći u bočicu.



6. Dvostruki šiljak zajedno s bočicom od otapala uklonimo iz bočice proizvoda i poslije toga je Kybernin P 500 otopljen. Rekonstituirani Kybernin P 500 se može povući u štrcaljku i biti primjenjen.