

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Kybernin P 500 prašak za otopinu za injekciju ili infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica Kybernina P 500 u obliku praška sadrži nominalno 500 IU antitrombina izoliranog iz ljudske plazme.

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

Aktivnost (IU) se određuje kromogenom metodom prema Europskoj farmakopeji. Specifična aktivnost Kybernin-a P 500 je približno 5,2 IU/mg proteina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

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.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju.

Bijeli prašak i bistro, bezbojno otapalo za otopinu za injekciju/infuziju.

Kybernin P 500 nakon rekonstitucije u priloženom otapalu ima pH 6,5 – 7,5.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Bolesnici s urođenim nedostatkom antitrombina:

- a) Profilaksa duboke venske tromboze i tromboembolije u klinički rizičnim situacijama (osobito tijekom operacija ili peripartalnog perioda), zajedno s heparinom ako je indicirano
- b) Sprječavanje napredovanja duboke venske tromboze i tromboembolije zajedno s heparinom prema indikacijama

#### 4.2. Doziranje i način primjene

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

##### Doziranje

Kod urođenog nedostatka, dozu je potrebno individualizirati za svakog bolesnika uzimajući u obzir obiteljsku povijest bolesti tromboembolijskih događaja, postojeće kliničke faktore rizika i laboratorijske nalaze.

Broj jedinica primijenjenog antitrombina izražava se u internacionalnim jedinicama (IU) prema važećem standardu za antitrombin Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO). Aktivnost antitrombina u plazmi izražava se ili u postocima (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili u internacionalnim jedinicama (prema internacionalnom standardu za antitrombin u plazmi).

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

Početna doza određuje se uporabom sljedeće formule:

$$\text{Potrebne jedinice} = \text{tjelesna težina (kg)} \times (\text{ciljana razina} - \text{stvarna aktivnost antitrombina [\%]}) \times 2/3$$

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 Kybernin-a P 500. Kod korekcije doziranja moraju se uzeti u obzir znakovi povećane razgradnje antitrombina prema laboratorijskim kontrolnim nalazima i kliničkom tijeku. Aktivnost antitrombina treba održavati iznad 80% tijekom čitavog liječenja, osim ako osobitosti kliničke slike ne ukazuju na drugačiju razinu učinkovitosti.

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.

#### *Pedijatrijska populacija*

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

#### Način primjene

Za uputu o rekonstituciji lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

Injicirati ili infundirati otopinu polako intravenski (maksimalno 4 ml/minuti).

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi**

#### Pedijatrijska populacija

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

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 urtikariju, stezanje u prsima, piskanje pri disanju, hipotenziju i anafilaksiju. Ako se ovi simptomi jave nakon primjene, bolesnici moraju odmah kontaktirati svog liječnika.

U slučaju šoka potrebno je primijeniti standardno medicinsko liječenje.

#### Sigurnost od virusa

Standardne mjere sprječavanja infekcija, koje proizlaze iz uporabe lijekova priređenih iz ljudske krvi ili plazme, uključuju odabir davatelja, testiranje pojedinačnih donacija i pulirane plazme na specifične markere infekcija te primjenu učinkovitih postupaka inaktivacije/eliminacije virusa. Unatoč tome, kod primjene lijekova priređenih iz ljudske krvi ili plazme, ne može se u potpunosti isključiti mogućnost prijenosa uzročnika zaraze. Isto se također odnosi na nepoznate ili nove viruse i druge patogene uzročnike.

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

Treba razmotriti odgovarajuće cijepljenje (protiv hepatitisa A i B) bolesnika koji redovito/opetovano primaju antitrombin priređen iz ljudske plazme.

U interesu bolesnika, preporuča se zabilježiti naziv lijeka i broj serije lijeka svaki put kada se Kybernin P 500 primijeni bolesniku kako bi se mogla utvrditi veza između bolesnika i serije lijeka.

Klinički i biološki nadzor pri istodobnoj primjeni antitrombina i heparina:

- Da bi se prilagodilo doziranje 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.

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 odraslu osobu.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Heparin: nadomještanje antitrombina za vrijeme primjene terapijske doze heparina povećava rizik od krvarenja. Heparin značajno povećava učinak antitrombina. Poluvrijeme života 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.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Saznanja o sigurnosti primjene ljudskog antitrombina 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 smije 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.

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

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

#### 4.8. Nuspojave

Preosjetljivost ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, pečenje i žarenje na mjestu infuzije, zimica, crvenilo uz osjećaj vrućine, generalizirana urtikarija, glavobolja, koprivnjača, hipotenzija, letargija, mučnina, nemir, tahikardija, stezanje u prsima, trnci, povraćanje, piskanje pri disanju) rijetko su uočene i mogu u nekim slučajevima napredovati do teške anafilakse (uključujući šok).

Vrućica je opažena u rijetkim slučajevima.

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

Vrlo često	> 1/10
Često	> 1/100 do < 1/10
Manje često	> 1/1000 do < 1/100
Rijetko	> 1/10 000 do < 1/1000
Vrlo rijetko	> 1/10 000 (uključujući pojedinačne slučajeve)

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost/anafilaktičke reakcije uključujući tešku anafilaksu i šok	<i>Rijetko</i>
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrućica	<i>Rijetko</i>

Za informacije o sigurnosti od virusa vidjeti dio 4.4

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

#### 4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja antitrombinom nisu zabilježeni.

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

#### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antitrombotici, heparinska skupina, ATK oznaka: B01AB02

Antitrombin je glikoprotein od 432 aminokiseline, veličine 58 kD, te pripada u superporodicu serpina (inhibitor serin proteaze). Jedan je od najvažnijih prirodnih inhibitora koagulacije krvi. Faktori zgrušavanja koji su najjače inhibirani su trombin i faktor Xa, ali i faktori kontaktne aktivacije, intrinzični sustav i kompleks faktora VIIa i tkivnog faktora. Heparin značajno povećava aktivnost antitrombina, te antikoagulacijski učinci heparina ovise o prisutnosti antitrombina.

Antitrombin sadrži dvije funkcionalno važne domene. Prva sadrži reaktivni centar i omogućuje mjesto cijepanja za proteinaze kao što je trombin, što je preduvjet za stvaranje stabilnog kompleksa proteinaze i inhibitora. Druga je domena glikozaminoglikan vezajuća domena odgovorna za interakciju s heparinom i srodnim tvarima, koja ubrzava inhibiciju trombina. Kompleksi inhibitora i koagulacijskih enzima uklanjaju se u retikuloendotelnom sustavu. Aktivnost antitrombina kod odraslih iznosi 80 -120 %, dok razine kod novorođenčadi iznose otprilike 40-60%.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

Intravenska primjena znači da je lijek odmah raspoloživ; bioraspoloživost je proporcionalna primijenjenoj dozi. Kod 5 zdravih osoba srednja vrijednost *in-vivo* oporavka iznosila je 65% (mjereno pri  $t_{max}=1,15$  sati).

Kybernin P 500 se raspoređuje i metabolizira na isti način kao fiziološki inhibitor.

Biološko poluvrijeme života iznosi do 2,5 dana, ali se može smanjiti na sate u stanjima s akutnom potrošnjom. Kod takvih bolesnika potrebno je određivati aktivnost antitrombina nekoliko puta dnevno. Za tu svrhu prikladna je analiza s upotrebom kromogenog supstrata.

## 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Humani antitrombin III normalni je sastojak ljudske plazme. Toksikološko ispitivanje s jednom dozom je od malog značaja i ne dozvoljava procjenu toksičnih ili letalnih doza. Ispitivanja toksičnosti na životinjama s ponovljenim dozama nisu izvedive zbog stvaranja antitijela na heterologne proteine.

Nisu primijećeni ni onkogeni ni mutageni učinci.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

glicin

natrijev klorid

natrijev citrat

kloridna kiselina (HCl) ili natrijev hidroksid (NaOH) (u malim količinama, za podešavanje pH)

voda za injekcije (otapalo)

### 6.2. 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 osim onih navedenih u dijelu 6.6. Dopamin, dobutamin i furosemid se ne smiju dati istim venskim pristupom.

### 6.3. Rok valjanosti

Rok valjanosti neotvorenog lijeka: 3 godine.

Kybernin P 500 se ne smije koristiti nakon isteka roka valjanosti označenog na pakiranju lijeka.

Rok valjanosti otopljenog lijeka:

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

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

Ukoliko se ne primjeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika.

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

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

Za uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka, vidjeti dio 6.3.

### 6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak (500 IU):

Bočica, staklo tipa II, Ph.Eur., čep (bromobutil guma), poklopac (aluminij) i kapica za otvaranje (polipropilen).

Otapalo:

10 ml vode za injekcije u bočici (staklo tip I, Ph.Eur.), čep (klorobutil ili bromobutil guma), poklopac (aluminij) i kapica za otvaranje (polipropilen).

Šiljak za prijenos

### 6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

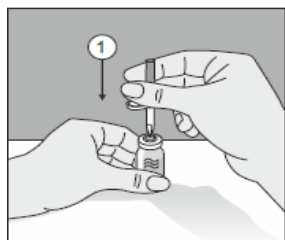
Prašak treba u cijelosti rekonstituirati priloženim otapalom u aseptičnim uvjetima. Dobije se bistra do blago opalescentna otopina.

Rekonstituirani lijek je prije primjene potrebno vizualno pregledati zbog utvrđivanja prisutnosti čestica i promjene boje. Otopina treba biti bistra ili slabo opalescentna. Ne koristiti otopine koje su zamućene ili sadrže talog ili čestice.

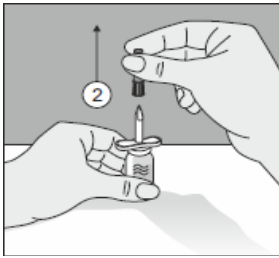
Otopina 5% humanog albumina prikladna je kao otapalo pri primjeni lijeka u infuziji. Za pripremu otopine do 1:5, također se mogu koristiti: Ringerova otopina s dodatkom laktata, fiziološka otopina, 5% otopina glukoze ili poligelin.

Rekonstitucija

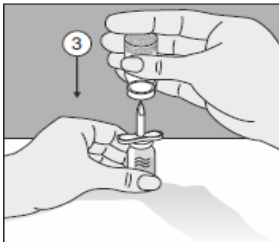
Za pravilno rukovanje s dvostrukim šiljkom pratite sljedeće korake:



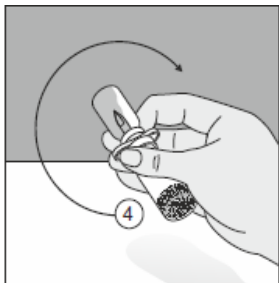
1. Nakon uklanjanja jednog od dva zaštitna poklopca ogoljeni šiljak postavite okomito u gumeni čep bočice s otapalom.



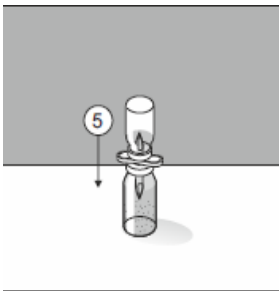
2. Uklonite zaštitni poklopac s drugog šiljka.



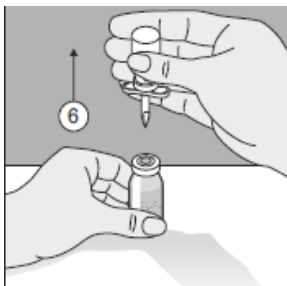
3. Prvo probušite šiljkom glavu bočice.



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.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Str. 76, 35041 Marburg, Njemačka

**8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-749555894

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

28.11.2002./24.01.2019.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

19. veljače 2021.