KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KYBERNİN P 500 IU I.V. enjeksiyon veya infüzyon için liyofilize toz içeren flakon

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

İnsan Antitrombin III	500 IU (50 IU/1mL)
Kuru madde (insan plazma fraksiyonu)	309 mg
Toplam protein	95 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür	80 mg
Sodyum sitrat	30 mg

Sodyum hidroksit (az miktarda pH ayarlayıcı)

Yardımcı maddeler için, bkz. 6.1.

3.FARMASÖTİK FORM

İntravenöz enjeksiyon veya infüzyon için liyofilize toz.

Çözelti haline getirildiğinde, berrak ve hafif opak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Aşağıdaki durumlarda meydana gelen tromboembolik komplikasyonların profilaksisinde ve tedavisinde:

- Antitrombin III'ün kalıtımsal eksikliği
- Antitrombin III'ün edinsel eksikliği

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Replasman tedavisinin dozu ve süresi hastalığın şiddetine ve hastanın klinik durumuna bağlıdır. Uygulanacak doz ve veriliş sıklığı, her hastada klinik etkiye ve laboratuvar sonuçlarına göre ayarlanmalıdır.

AT III' ün 1 uluslararası ünitesi (IU), harmanlanmış sitratlı normal insan plazmasının 1mL' sinde bulunan antitrombin III'e eşdeğerdir. Bu konsantrasyon % 100 gibi kabul edilir. Vücut ağırlığının her kg'ı başına 1 IU KYBERNİN P verilmesi, antitrombin III aktivitesini yaklaşık % 1,5 arttırır.

Başlangıç dozu aşağıdaki formül kullanılarak belirlenir:
Gerekli ünite = Vücut ağırlığı (kg) x (100- gerçek antitrombin aktivitesi [%]) x 2/3.

AT III aktivitesi başlangıçta hedef seviye olan %100' e yükseltilmelidir. Daha sonra tedavi boyunca % 80'nin üzerinde tutulmalıdır.

Doz laboratuvarda ölçülen antitrombin III aktivitesine dayanarak belirlenmelidir. Bu ölçümler, hasta stabilize edilene kadar günde en az iki kere, bundan sonra da günde bir kere ve sonra KYBERNİN P uygulamadan hemen önce yapılmalıdır.

Antitrombin III'ün yarılanma ömrünün dissemine intravasküler koagülasyon gibi bazı klinik durumlarda önemli miktarda azalabileceği akılda tutulmalıdır.

KYBERNİN P semptomlar kaybolana kadar ve antitrombin III seviyeleri normale dönene kadar kullanılmalıdır.

Uygulama şekli:
Kuru madde steril şartlarda 10 mL enjeksiyonluk su ile tamamiyle çözünmelidir. Berrak ya da hafif opak bir çözelti elde edilir (bkz. 6.4. saklamaya yönelik özel tedbirler).
6.2. de görüleceği üzere KYBERNİN P' nin infüzyonunda uygun seyrelticiler kullanılmalıdır.
Çözelti yavaşca intravenöz yolla enjekte edilir veya infüze edilir (maksimum 4 mL / dakika).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
KYBERNİN P' nin böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımı ile ilgili yapılan bir klinik çalışma yoktur. Bu nedenle KYBERNİN P' nin bu hastalarda kullanımında tedbirli olunmalı ve hasta açısından yarar/zarar değerlendirmesi yapıldıktan sonra kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda doz ayarlaması vücut ağırlığına göre yapılır. Koagülasyon durumuna bağlı olarak AT III çocuklarda vücut ağırlığının kilogramı başına günde 40 –60 IU' e kadar yükseltilebilir. Klinik duruma göre kişilerde daha yüksek dozlar gerekebilir. Antitrombin III aktivitesi % 120' yi aşmamalı ve AT III aktivitesi yakından izlenmelidir.

Geriyatrik popülasyon:

KYBERNİN P' nin yaşlılarda kullanımı ile ilgili yapılan bir klinik çalışma yoktur. Bu nedenle KYBERNİN P' nin bu hastalarda kullanımında tedbirli olunmalı ve hasta açısından yarar/zarar değerlendirmesi yapıldıktan sonra kullanılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

KYBERNİN P bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı bilinen hastalarda,

Heparin ile indüklenen trombositopeni hikayesi olan hastalarda kontrendikedir.

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Virüs Güvenliliği:

İnsan kanı veya plazmasından hazırlanan tıbbi ürünlerin kullanımından kaynaklanan enfeksiyonların önüne geçmek için alınan standart önlemler, vericilerin seçilmesini, münferit donörlerin ve plazma havuzlarının belli enfeksiyon belirteçleri için izlenmesini ve virüslerin etkisizleştirilmesi/uzaklaştırılması için etkili üretim basamaklarını kapsamaktadır. Buna karşın, insan kanı veya plazmasından hazırlanan ürünler uygulandığında, enfeksiyona neden olacak ajanların geçişi olasılığı yok edilememektedir. Bu durum bilinmeyen veya gelişmekte olan virüsler ve diğer patojenler için de geçerlidir.

Bu ilacın üretiminde kullanılan plazmalar Creutzfeldt Jacob (CJD; deli dana) ve new variant Creutzfeldt Jacob hastalıklarına karşı teorik enfeksiyon riskini minimize edebilmek için hazırlanmış prosedüre uygun olarak seçilen donörlerden alınmıştır. Yine de insan kanı ve plazmasından elde edilmiş ürünlerde enfeksiyon etkenlerinin bulaşma riski kesin olarak dışlanamaz.

Alınan önlemlerin HIV, HBV ve HCV gibi kapalı virüsler için etkili olduğu düşünülmektedir.
Alınan önlemler, HAV ve parvovirus B19 gibi kapalı olmayan virüsler için kısmi koruyuculuğa sahiptir.

Parvovirus B19 enfeksiyonu, gebelerde (fetusun enfeksiyonu) ve bağışıklık sistemi yetersiz veya eritropoiesis artışı görülen hastalarda (örn. hemolitik anemi) ciddi seyredebilmektedir.

Düzenli/tekrarlanan plazma kaynaklı AT III ürünleri (KYBERNİN P gibi) alan hastalar için uygun aşılama düşünülmelidir (Hepatit A ve Hepatit B).

Hasta ile ürün serisi arasındaki bağıntıyı koruyabilmek amacı ile hastaya her KYBERNİN P uygulandığında ürünün ismi ve seri numarasının kayıt edilmesi önemle tavsiye edilmektedir.

KYBERNİN P kullanımında alerjik veya anafilaktik reaksiyonlar görülebilir. Hastalar aşırı duyarlılık reaksiyonlarının neden olacağı ürtiker, göğüs sıkışması, göğüste hırıltı, hipotansiyon ve anafilaksi için bilgilendirilmelidir. Bu semptomlar görüldüğü takdirde hastaya ilacın verilmesi derhal kesilmelidir.
Şok tedavisinde geçerli olan tıbbi standart tedaviler uygulanmalıdır.
Gerektiğinde, aşağıdaki ek tedavilere başvurulabilir.

1. Hafif şiddetteki reaksiyonlarda: Kortikostereoid ve antihistaminik tedavisi uygulanmalıdır.
2. Ciddi veya hayatı tehdit eden reaksiyonlarda (örn; anafilaktik şok), reaksiyonun ciddiyetine bağlı olarak;
    - derhal yavaşca i.v. adrenalin enjekte edilmelidir,
    - buna ek olarak yavaşca yüksek dozda i.v. kortikosteroid enjeksiyonu;
    - gerekiyorsa volüm replasman tedavisi, oksijen.

Klinik değerlendirmelere dayanarak, prematüre bebeklerde IRDS (yeni doğan respiratuar distres sendromu) tedavisi için AT III kullanımı tavsiye edilmemektedir.

KYBERNİN P ile tedavi süresince hastaların antitrombin III plazma düzeyleri düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Bu ürün her 500 IU de yardımcı madde olarak 80 mg sodyum klorür ve 30 mg da sodyum sitrat içerir. Kontrollü sodyum diyeti alan kişilerde bu durum göz önünde bulundurulmalı ve ihtiyaç duyulduğunda diyetteki tuz kesilmelidir.

4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Antitrombin III'ün koagülasyonu inhibe edici etkisi, heparin ile birlikte kullanımında büyük ölçüde artmaktadır. Bu durum AT III'ün yarılanma ömrünü önemli miktarda azaltabilir. Hastaların antitrombin III aktivitesini normalize etme sırasında heparin tedavisi uygulanması kanama riskini artırır.

Aynı zamanda heparin uygulanması kanama riski yüksek olan hastalarda dikkatle yürütülmelidir. Eğer heparin kullanılırsa, sadece düşük bir doz standart heparin uygulanmalıdır (saatte <500 IU standart heparin). Antitrombin III aktivitesinin koagülasyon parametreleri üzerindeki etkisi yakından takip edilmelidir.

Antitrombin III ile diğer koagülasyonu önleyici ürünlerin (Örn: aktive Protein C) birlikte kullanımında kanama riski artacağından dolayı sadece özel durumlarda birlikte kullanılmalıdırlar.

Antitrombin III'ün trombolitik ajanlar, oral antikoagülanlar (varfarin), treprostinil ve trombosit fonksiyonunu etkileyen ilaçlar (aspirin, NSAİİ'ler, dipiridamol, tiklopidin, klopidogrel ve IIb/IIIa antagonistleri) ile birlikte kullanılması kanama riskini arttırır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6.Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda planlanmış bir gebelikten önce uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. KYBERNİN P gebelik döneminde gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Etkin maddenin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Etkin maddenin süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına yada KYBERNİN P tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken emzirmenin çocuk açısından faydası ve KYBERNİN P tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

KYBERNİN P' nin fertilite üzerine doğrudan veya dolaylı olarak zararlı etkilerinin olduğu bilinmemektedir.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler açısından çalışma yapılmamıştır.

4.8.İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki istenmeyen etkiler klinik çalışmalara ve pazarlama deneyimlerine göre belirlenmiştir. Aşağıda standart frekans kategorileri kullanılmıştır.

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila < 1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek:

- Alerjik (hipersensitivite) reaksiyonlar; anjioödem, enjeksiyon veya infüzyon bölgesinde yanma, batma, üşüme hissi, al basması, baş ağrısı, ürtiker, hipotansiyon,

letarji, mide bulantısı, huzursuzluk, taşikardi, göğüste daralma, titreme, kusma, hırıltılı soluma.

Bazen bu yan etkiler şok içeren ciddi anafilaksiye neden olabilir.

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek:

- Baş ağrısı
- Uyuşukluk
- Huzursuzluk
- Sersemlik ve yorgunluk
- Üşüme hissi

Kardiyak hastalıkları

Çok seyrek:

- Taşikardi
- Hipotansiyon
- Göğüste sıkışma
- Göğüs ağrısı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Çok seyrek:

- Dispne
- Hırıltılı soluma

Gastrointestinal hastalıkları

Çok seyrek:

- Mide bulantısı
- Kusma
- Bağırsak dolgunluğu

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek:

- Ürtiker
- Kaşıntı

- Hematom

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok seyrek:

- Geçici deri reaksiyonları
- Ateş
- Bayılma hissi
- Ağızda kötü tat

Bulaşıcı maddelere karşı güvenlik için bölüm 4.4'e bakınız.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Şu ana kadar KYBERNİN P doz aşımının belirtilerine dair bilgi yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik gurup: Antitrombotik ilaç, Heparin gurubu

ATC Kodu:B01AB02

Etki Mekanizması:

Antitrombin III, kandaki başlıca koagülasyon inhibitörüdür. İnhibitör aktivitesi antitrombin III ile serin proteazların aktif merkezleri arasında oluşan kovalent bağ aracılığıyla gerçekleşir. Bu inhibitör-koagülasyon- enzim kompleksleri retiküloendotelyal sistem tarafından temizlenir. En güçlü inhibe olan faktörler trombin ve faktör Xa dır. Diğerleri faktör IX, XI ve XII' nin aktif formlarıdır.

Heparin tarafından daha da hızlandırılan geniş inhibitör etkisinden dolayı AT III, hemostaz dengesinde çok önemli bir rol oynamaktadır.

Antitrombin III aktivitesi yetişkinlerde % 80-120, yeni doğanda ise bu aktivite %40-60 kadardır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

Uygulama yeri açısından (intravenöz) ilaç direkt kana karışır. Biyoyararlanımı uygulanan doz ile doğru orantılıdır. Ortalama *in vivo* geri kazanımı 5 sağlıklı gönüllüde %65 bulunmuştur (t_{max}: 1,15 saatte kantifiye edildiğinde).

Dağılım

KYBERNİN P' nin dağılımı fizyolojik inhibitör ile aynı yoldan olmaktadır.

Biyotransformasyon

KYBERNİN P' nin metabolizması fizyolojik inhibitör ile aynı yoldan olmaktadır.

Eliminasyon

Biyolojik yarılanma ömrü 2.5 gündür ancak akut tüketim şartlarında bu süre saatlere inebilir. Yarılanma ömrü, ameliyatı takiben, hemorajide, akut trombosiste ve heparin tedavisi süresince azalır.

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum

Doz cevap ilişkisi doğrusaldır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Toksikolojik özellikleri

Antitrombin III, insan plazmasının normal bileşenidir. Tek doz toksisitenin incelenmesi akılcıl değildir ve toksik veya letal dozların tahminine izin vermez. Hayvanlarda akut toksisite belirtisi görülmemiştir.

Hayvanlarda tekrarlanan doz toksisitesi testleri heterolog proteinlere karşı antikor gelişmesi dolayısı ile uygulanabilir değildir.

Mutajenite

Klinik çalışmalarda embriyo-fetal toksisite belirtisi görülmemiştir. Onkojenik veya mutajenik etki gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1.Yardımcı maddelerin listesi

Aminoasetik asit (glisin)

Sodyum klorür

Sodyum sitrat

HCl veya NaOH (pH ayarlanması için az miktarda)
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

KYBERNİN P infüzyon olarak kullanıldığında % 5 insan albumin çözeltisi ile seyreltilebilir. Hazırlanan seyrelticilerde 1:5' ine kadar aşağıdakiler kullanılabilir: Ringer laktat çözeltisi, fizyolojik salin çözeltisi, % 5 glukoz çözeltisi ve polijelin.

Hidroksietil nişasta (HES) kullanımı seyreltici olarak tavsiye edilmez.

KYBERNİN P enjektör içinde veya infüzyon setinde diğer ilaçlar ile karıştırılmamalıdır. Dopamin, dobutamine ve furosemid ile aynı intravenöz yol kullanarak uygulanmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Oda sıcaklığında maksimum + 25 °C'de saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır. Donmuş ürün çözüp kullanılmamalıdır. Isı ve ışıktan korunmalıdır.

Kullanıma hazırlandıktan sonra fizikokimyasal stabilite sonuçlarına göre maksimum 25°C olan oda sıcaklığında 8 saat süre ile saklanabilir. Mikrobiyolojik açıdan bakıldığında KYBERNİN P gibi koruyucu içermeyen ürünler hazırlandıktan sonra hemen kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmayacaksa en fazla 25 °C' de oda sıcaklığında 8 saat süre ile bekletilebilir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Tip II(Ph. Eur.) camdan yapılmış renksiz ampul

500 IU için:
1 adet kuru madde içeren flakon
1 adet 10 mL enjeksiyonluk su içeren flakon
Transfer iğnesi

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ''Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği'' ve ''Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik'' lerine uygun olarak imha edilmelidir.'

7. RUHSAT SAHİBİ

Farma-Tek İlaç San. Ve Tic. Ltd.Şti.

Şerifali Mah.Bayraktar Bulvarı. Beyan Sok. No:12

34775 Ümraniye/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

64

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.12.2010

Ruhsat yenileme tarihi

10. KÜB' ÜN YENİLENME TARİHİ