Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

KYBERNIN P 500 U.I. polvere e solvente per soluzione per infusione
KYBERNIN P 1000 U.I. polvere e solvente per soluzione per infusione
Antitrombina III Umana

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è KYBERNIN P e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare KYBERNIN P
3. Come usare KYBERNIN P
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare KYBERNIN P
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è KYBERNIN P e a cosa serve

KYBERNIN P contiene il principio attivo antitrombina III umana, un'importante proteina sintetizzata dall'organismo umano per regolare il normale processo di coagulazione del sangue.

Questo medicinale è indicato in persone che non producono la giusta quantità di antitrombina III (deficit congenito o acquisito di antitrombina) per:
- prevenire disturbi della coagulazione del sangue che possono provocare problemi a gambe o braccia (trombosi venosa profonda), o problemi più gravi a livello dei polmoni (tromboembolismo), specie se devono subire un intervento o dopo aver partorito e in trattamento con eparina, un medicinale usato per alcuni disturbi della coagulazione del sangue;
- prevenire il peggioramento di disturbi della coagulazione del sangue che possono provocare problemi a gambe o braccia (progressione della trombosi venosa profonda), o problemi più gravi a livello dei polmoni (progressione del tromboembolismo), in trattamento con eparina, un medicinale usato per alcuni disturbi della coagulazione del sangue;
- per prevenire e trattare un grave e pericoloso problema della coagulazione del sangue (coagulazione intravascolare disseminata) dovuto ad alcune complicazioni ad esempio dopo un'infezione generale (complicanze settiche) o shock.

2. Cosa deve sapere prima di usare KYBERNIN P

Non usi KYBERNIN P
- se è allergico all'antitrombina III umana o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se in passato ha sofferto di una ridotta produzione di alcune cellule del sangue dette piastrine (trombocitopenia) dovuta all'uso di eparina, un medicinale usato per disturbi della coagulazione del sangue (Vedere il paragrafo "Altri medicinali e KYBERNIN P").

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o all'infermiere prima di usare KYBERNIN P.

Se presenta una carenza di antitrombina III possono verificarsi gravi reazioni allergiche (reazioni anafilattiche) dopo la somministrazione di KYBERNIN P; i primi sintomi di ipersensibilità di tipo allergico sono

Documento reso disponibile da AIFA il 10/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- irritazione della pelle (orticaria), anche diffusa;
- difficoltà a respirare (dispnea), rumori continui quando si respira (sibili);
- riduzione della pressione del sangue (ipotensione) e anafilassi.

Per tali motivi, durante la somministrazione di Kybernin P, i pazienti devono essere attentamente monitorati da personale specializzato durante tutta la durata dell'infusione.
Se si sospettano reazioni di tipo allergico o anafilattico, la somministrazione di questo medicinale deve essere immediatamente interrotta e, in caso di shock, il medico deve eseguire un adeguato trattamento per tale condizione.

Sicurezza virale
Per i medicinali derivati dal sangue o dal plasma umano si adottano determinate misure di sicurezza, per evitare la trasmissione di infezioni al paziente. Le misure di sicurezza comprendono:
- la selezione accurata dei donatori;
- l'analisi di ogni donazione e del pool di plasma di più donatori riguardo a segni di virus/infezioni.

I produttori di questi medicinali includono nel processo di lavorazione del sangue e del plasma dei passaggi di inattivazione o rimozione di eventuali virus.
Nonostante queste misure, in caso di somministrazione di medicinali derivati dal sangue o dal plasma umano, il rischio di trasmissione di infezioni non può essere mai escluso completamente. Ciò è valido anche per virus sconosciuti o nuovi o per altri tipi di infezione.

Le misure adottate sono considerate efficaci contro i virus con involucro, come il virus dell'immunodeficienza umana (HIV, il virus dell'AIDS), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV) e per i virus privi di involucro, quali il virus dell'epatite A (HAV) o il Parvovirus B19.

Il parvovirus B19 può causare gravi infezioni soprattutto se è in stato di gravidanza (infezione fetale), se ha problemi al sistema immunitario (pazienti con immunodeficienza) o se presenta qualche tipo di anemia (per esempio anemia falciforme o anemia emolitica).

Se le vengono somministrati regolarmente o in maniera ripetuta medicinali ottenuti dalla parte liquida del sangue (plasma), il medico può raccomandarle di effettuare un'opportuna vaccinazione (epatite A, epatite B).

Si raccomanda di registrare i seguenti dati nel Suo diario di trattamento ogniqualvolta le venga somministrato KYBERNIN P:
- Data di somministrazione;
- Numero di lotto del medicinale;
- Volume iniettato.

Tenga presente che se sta usando contemporaneamente l'eparina (usata per disturbi della coagulazione del sangue), il medico la sottoporrà ad analisi del sangue per controllare alcuni parametri (grado dell'anticoagulazione, attività anti-FXa, livelli di antitrombina), a intervalli ravvicinati e soprattutto subito dopo l'inizio del trattamento con questo medicinale.
Per regolare la dose individuale devono essere controllati quotidianamente i livelli di antitrombina, per il rischio di diminuzione dei livelli di antitrombina dovuto ad un prolungato trattamento con eparina non frazionata.
In pazienti con aumentato rischio di emorragia la somministrazione contemporanea di eparina a dosaggi superiori a 500 U.I., deve essere valutata molto attentamente. E' necessario un attento monitoraggio dei parametri della coagulazione e dell'attività dell'antitrombina III.

Bambini
KYBERNIN P non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai 6 anni, a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e l'efficacia.

Altri medicinali e KYBERNIN P
Informi il medico o l'infermiere se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Questo medicinale le sarà somministrato con molta cautela se sta usando **eparina** o **proteina C attiva**, medicinali usati per alcuni disturbi della coagulazione del sangue perché possono verificarsi dei forti sanguinamenti (emorragie).
Il medico controllerà attentamente i livelli di alcune sostanze del sangue e la terrà sotto stretta osservazione, durante il trattamento con questo medicinale (Vedere paragrafo "Avvertenze e precauzioni").

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o all'infermiere prima di usare questo medicinale.

La somministrazione di Kybernin P in donne con carenza di antitrombina III in gravidanza o che stanno allattando al seno, sarà effettuata solo in caso di assoluto bisogno e se il medico lo riterrà strettamente necessario.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Questo medicinale non altera la capacità di guidare veicolio di utilizzare macchinari.

KYBERNIN P contiene sodio
Questo medicinale contiene 342,5 mg (14,9mmol) di sodio per dose massima (6000 UI due volte al giorno). Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

3. Come usare KYBERNIN P

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o dell'infermiere. Se ha dubbi consulti il medico o l'infermiere.

Questo medicinale le verrà somministrato per iniezione lenta in vena (via endovenosa) in un ospedale o altri centri specializzati da personale medico esperto.

Il medico stabilirà la dose di KYBERNIN P adatta a lei in base alla gravità del disturbo, alle sue condizioni di salute e ai risultati delle sue analisi del sangue. Tenga presente che il medico potrà decidere di modificare la dose in base alla sua risposta al trattamento con questo medicinale.

Se usa più KYBERNIN P di quanto deve
Questo medicinale le sarà somministrato da personale specializzato. Non sono noti sintomi particolari in caso di sovradosaggio.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Si possono verificare i seguenti effetti indesiderati:

Raramente:
- gonfiore del viso soprattutto intorno alla bocca e agli occhi (angioedema);
- bruciore o irritazione a livello del sito di iniezione;
- brividi, febbre;
- arrossamento, anche diffuso (eritema generalizzato), irritazione delle pelle (orticaria);
- mal di testa, sonnolenza (letargia);
- diminuzione della pressione del sangue (ipotensione);
- nausea, vomito;
- irrequietezza, palpitazioni (tachicardia);

Documento reso disponibile da AIFA il 10/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- senso di soffocamento (senso di costrizione toracica), difficoltà a respirare (dispnea);
- formicolio.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare KYBERNIN P

Il personale medico e infermieristico conosce le modalità di conservazione di questo medicinale.

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare a una temperatura non superiore a 25°C e non congelare.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene KYBERNIN P 500 U.I. polvere e solvente per soluzione per infusione

- Il principio attivo è antitrombina III, umana. Ogni flaconcino di polvere contiene 309 mg di frazione plasmatica umana (corrispondenti a 500 U.I di antitrombina III umana).
- Gli altri componenti sono:
  Flaconcino di polvere: acido aminoacetico, sodio cloruro, sodio citrato, acido cloridrico o idrossido di sodio per la correzione del pH.
  Flaconcino di solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

Cosa contiene KYBERNIN P 1000 U.I. polvere e solvente per soluzione per infusione

- Il principio attivo è antitrombina III, umana. Ogni flaconcino di polvere contiene 619 mg di frazione plasmatica umana (corrispondenti a 1000 U.I di antitrombina III umana).
- Gli altri componenti sono:
  Flaconcino di polvere: acido aminoacetico, sodio cloruro, sodio citrato, acido cloridrico o idrossido di sodio per la correzione del pH.
  Flaconcino di solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di KYBERNIN P e contenuto della confezione

KYBERNIN P 500 U.I. polvere e solvente per soluzione per infusione
Confezione contenente un flaconcino di polvere da 500 U.I., un flaconcino di solvente da 10 ml e un dispositivo per il travaso.

KYBERNIN P 1000 U.I. polvere e solvente per soluzione per infusione
Confezione contenente un flaconcino di polvere da 1000 U.I., un flaconcino di solvente da 20 ml e un dispositivo per il travaso.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
CSL Behring GmbH – Emil von Behring St. 76 - 35041 Marburg (Germania)

Documento reso disponibile da AIFA il 10/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Rappresentante per l'Italia:
CSL Behring S.p.A. – Viale del Ghisallo, 20 – 20151 Milano.

Produttore:
CSL Behring GmbH – Emil von Behring St. 76 - 35041 Marburg (Germania)

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il:

Foglio illustrativo: informazioni per il medico

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari:
Composizione qualitativa e quantitativa

Confezione		
Kybernin P 500 U.I.	**Kybernin P 1000 U.I.**	
Antitrombina III	500 U.I.	1000 U.I.
Volume di solvente per la ricostituzione	10 ml	20 ml
U.I. totali dopo ricostituzione con solvente	500 U.I./10 ml	1000 U.I./20 ml
U.I./ml di soluzione ricostituita	50 U.I./ml	50 U.I./ml
Proteine totali	95 mg	190 mg
Il metodo utilizzato per la determinazione della potenza è il saggio cromogenico ("Chromogenic substrate method") riportato nella monografia 2.7.17.della Farmacopea Europea. L'attività specifica è approssimativamente di 5 U.I./mg di proteina		

Dopo ricostituzione con il solvente incluso nella confezione, la soluzione ottenuta contiene 50 U.I./ml di antitrombina III.

Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso
In caso di reazioni allergiche o anafilattiche (vedere anche la sezione 4), l'infusione di Kybernin P deve essere interrotta immediatamente e deve essere instaurato un adeguato trattamento medico. In caso di shock si devono seguire le correnti indicazioni terapeutiche per questa patologia.
Se necessario potranno essere adottate le seguenti ulteriori terapie:
a) Reazioni di modesta entità: Somministrare corticosteroidi e antistaminici,
b) Reazioni gravi o potenzialmente letali (es. shock anafilattico), in relazione alla gravità della reazione:
- iniettare immediatamente adrenalina per infusione endovenosa lenta,
- aggiungere corticosteroidi ad alti dosaggi per infusione endovenosa lenta,
- se necessario ripristino del volume plasmatico, ossigenoterapia.

Sicurezza virale
Kybernin P viene prodotto da plasma umano. Misure standard per prevenire le infezioni derivanti dall'uso di medicinali preparati dal sangue o dal plasma umano includono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei pool di plasma per specifici indicatori di infezione e l'inclusione di fasi di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione di virus. Ciononostante, quando vengono somministrati medicinali preparati da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmettere un agente infettivo non può essere esclusa completamente. Ciò riguarda anche virus sconosciuti o emergenti e altri agenti patogeni.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Per ridurre il rischio di agenti infettivi vengono adottati controlli severi nella selezione dei donatori e delle donazioni. Inoltre, nel processo di produzione del Kybernin P vengono incluse procedure di inattivazione/rimozione virale:
- Kybernin P viene preparato esclusivamente da donazioni di plasma risultate negative al test per gli anticorpi anti HIV-1, HIV-2, HCV e per l'antigene HBs.
- Il pool di plasma viene inoltre testato per gli anticorpi anti HIV-1, HIV-2 e per l'antigene HBs e per la ricerca del materiale genetico dei virus HBV, HCV e anti HIV-1 utilizzando la metodica di Amplificazione dell'Acido Nucleico (NAT), per es. Reazione a catena della Polimerasi (PCR). Quest'ultima è la metodica più sensibile, a differenza della ricerca degli anticorpi, perché è una ricerca diretta del materiale genetico dei virus eventualmente presenti. Il pool di plasma viene utilizzato per l'ulteriore lavorazione solo se i risultati sono negativi.
- Il processo di produzione del Kybernin P prevede numerosi passaggi che contribuiscono, a loro volta, all'inattivazione/rimozione dei virus. Per il passaggio di virus inattivazione è stato introdotto un trattamento a calore in soluzione acquosa per 10 ore a 60°C.

Ai pazienti che ricevono regolarmente somministrazioni di prodotti derivati da plasma umano, incluso Kybernin P (antitrombina III), si raccomanda di effettuare una appropriata vaccinazione (Epatite A ed Epatite B).

Nell'interesse dei pazienti si raccomanda che ogni volta che venga loro somministrato Kybernin P si registri, il nome ed il numero del lotto del prodotto.

Posologia e metodo di somministrazione
Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento di pazienti con deficit di antitrombina.

Posologia
La posologia e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità del disturbo e dalle condizioni cliniche.

Nella carenza congenita, il dosaggio deve essere individualizzato per ogni paziente, tenendo in considerazione la storia familiare riguardo gli eventi tromboembolici e gli effettivi fattori di rischio clinico.

Nella carenza acquisita, il dosaggio e la durata della terapia sostitutiva dipendono dal livello di antitrombina nel plasma, dalla presenza di segni di aumentato turnover, dalla malattia di base e dalla gravità della condizione clinica.

Il volume da somministrare e la frequenza di somministrazione devono essere basate sull'efficacia clinica e sui risultati delle indagini di laboratorio nei singoli casi.

Il numero di unità di antitrombina somministrate è espresso in Unità Internazionali (U.I.), riferite allo standard corrente WHO per l'antitrombina. L'attività di antitrombina nel plasma è espressa come percentuale (relativa al plasma umano normale) o in Unità Internazionali (relative allo Standard Internazionale per l'antitrombina nel plasma).

Una unità di antitrombina III equivale all'attività di antitrombina III presente in 1 ml di plasma umano normale citratato. Questa concentrazione viene considerata pari al 100%. La somministrazione di 1 U.I. di Kybernin P per kg di peso corporeo aumenta l'attività di antitrombina III di 1,5%.
La dose iniziale viene calcolata secondo la seguente formula:

unità necessarie =
peso corporeo (kg) x [100 - attività effettiva di antitrombina III (in %)] x 2/3

La dose deve essere determinata in base alle indagini di laboratorio per l'attività dell'antitrombina III. Queste indagini devono essere effettuate almeno due volte al giorno finché la situazione del paziente è stabilizzata, successivamente una volta al giorno, preferibilmente subito prima della successiva infusione di Kybernin P.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Aggiustamenti del dosaggio devono tenere conto sia dei segni di un aumentato turnover di antitrombina sulla base dei controlli di laboratorio, sia del decorso clinico.

Inizialmente si deve cercare di ottenere un'attività dell'antitrombina III del 100%, e l'attività deve essere mantenuta al di sopra dell'80% per la durata del trattamento, a meno che le condizioni cliniche indichino un livello efficace differente.
Si deve tenere presente che l'emivita dell'antitrombina III può essere fortemente ridotta in determinate condizioni cliniche quali ad esempio coagulazione intravasale disseminata.

Nella carenza congenita la dose iniziale usuale sarebbe di 30-50 U.I./Kg. Successivamente, il dosaggio, la frequenza di somministrazione e la durata del trattamento devono essere aggiustati sulla base dei dati biologici e della situazione clinica.

Posologia nei neonati e bambini
Non sono disponibili dati sufficienti per raccomandare l'impiego di Kybernin P nei bambini di età inferiore a 6 anni.

In genere la terapia deve continuare fino alla normalizzazione dell'attività dell'antitrombina III e fino alla scomparsa della sintomatologia.

Modo di somministrazione
Ricostituire il preparato ed iniettare lentamente per via endovenosa (non oltre 4 ml/minuto).

Per l'infusione si può utilizzare una soluzione di albumina al 5% come diluente. Per preparazione con diluizioni di 1:5 si possono usare anche: soluzione Ringer lattato, soluzione salina (fisiologica), soluzione di glucosio al 5%, polygelin.

Incompatibilità
L'uso di amido idrossietilico (HES) non è raccomandato come diluente (per l'infusione) perché è stata osservata una diminuzione dell'attività dell'AT III.
Kybernin P non deve essere posto in soluzione con altri farmaci nella siringa/set da infusione.
Dopamina, dobutamina, furosemide non devono essere somministrate nello stesso accesso venoso utilizzato per la somministrazione di Kybernin P.

Periodo di validità
3 anni, se conservato in confezione integra
Kybernin P non deve essere utilizzato dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.
Una volta che il contenitore è stato aperto, il contenuto deve essere usato immediatamente.

Dopo la ricostituzione con il solvente, la stabilità fisico/chimica è stata dimostrata essere di 8 ore ad una temperatura non superiore a +25°C.
Dal punto di vista microbiologico, poiché Kybernin P non contiene conservanti, il prodotto ricostituito deve essere usato immediatamente.
Se la soluzione non viene somministrata immediatamente, può essere conservata per non oltre 8 ore a una temperatura non superiore a +25°C.

Eventuali frazioni del prodotto non utilizzate devono essere eliminate in modo appropriato.

Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
La polvere deve essere interamente ricostituita in condizioni di sterilità con il solvente incluso nella confezione.
Normalmente la soluzione è limpida o leggermente opalescente.

Non usare soluzioni torbide o contenenti residui (depositi/particelle).

Per ulteriori informazioni consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco