



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-1110-424-18-9

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-424-18-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CSL BEHRING S.A. solicita autorización de nuevo prospecto para la Especialidad Medicinal denominada KYBERNIN P / CONCENTRADO DE ANTITROMBINA III, Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO, aprobada por Certificado N° 41.029.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y Decreto N° 150/92.

Que a fojas 164 a 166 obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma CSL BEHRING S.A. el nuevo prospecto para la Especialidad Medicinal denominada KYBERNIN P / CONCENTRADO DE ANTITROMBINA III, Forma farmacéutica: INYECTABLE

LIOFILIZADO, aprobada por Certificado N° 41.029.

ARTÍCULO 2°- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 41.029 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3°.- Acéptese el texto de prospectos que consta en el Anexo IF-2019-109921253-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-1110-424-18-9

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.01.28 12:17:08 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.01.28 12:17:31 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO

KYBERNIN P Concentrado de Antitrombina III

Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión

Venta bajo receta

Industria Alemana

COMPOSICIÓN:

Kybernin P 500 UI:

Kybernin se presenta como un polvo conteniendo nominalmente 500 UI de antitrombina humana derivada de plasma por vial.

El producto contiene aproximadamente 50 UI/ml de antitrombina humana derivada de plasma cuando se reconstituye con 10 ml.

Kybernin P 1000 UI:

Kybernin se presenta como un polvo conteniendo nominalmente 1000 UI de antitrombina humana derivada de plasma por vial.

El producto contiene aproximadamente 50 UI/ml de antitrombina humana derivada de plasma cuando se reconstituye con 20 ml.

La potencia (UI) se determina utilizando el método de sustrato cromogénico de acuerdo con la Ph.Eur. La actividad específica de Kybernin es de aproximadamente 5 UI / mg de proteína IU.

Excipientes

Excipientes con efecto conocido:

Kybernin P 500 IU: 44.76 mg de sodio (Esto equivale al 2% de la ingesta diaria máxima recomendada de sodio para un adulto).

Kybernin P 1000 IU: 89.52 mg de sodio (Esto equivale al 4.5% de la ingesta diaria máxima recomendada de sodio para un adulto).

Otros excipientes:

Ácido aminoacético

Cloruro de sodio

Citrato de sodio

HCl o NaOH (en pequeñas cantidades para ajuste de pH).

Agua para inyectables

ACCION TERAPEUTICA

Grupo farmacoterapéutico

Agentes antitrombóticos, grupo de heparina

Código ATC: B01A B02



INDICACIONES:

Profilaxis y tratamiento de las complicaciones tromboembólicas en:

- La deficiencia hereditaria de antitrombina III
- Deficiencia adquirida de antitrombina III

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS:

Propiedades farmacodinámicas

La antitrombina, un 58 kD, 432-amino ácido glicoproteína, pertenece a la superfamilia de la serpina (inhibidor de la proteasa serina). Es uno de los inhibidores naturales más importantes de coagulación de la sangre. Los factores más fuertemente inhibidos son la trombina y el factor Xa, pero también factores de activación por contacto, el sistema intrínseco y el factor VIIa / complejo de factor tisular. La actividad antitrombina es enormemente realizada por la heparina y los efectos anticoagulantes de la heparina dependen de la presencia de antitrombina.

La antitrombina contiene dos dominios funcionalmente importantes. El primero contiene el centro reactivo y proporciona un sitio de escisión para proteinasas como la trombina, un requisito previo para la formación de un complejo inhibidor de proteinasa-estable. El segundo es un dominio de unión de glicosaminoglicano responsable de la interacción con heparina y sustancias relacionadas, que acelera la inhibición de la trombina. Los complejos enzimáticos inhibidor de la coagulación se eliminan por el sistema retículo-endotelial.

La actividad antitrombina en adultos es de 80 a 120% y los niveles en los recién nacidos son alrededor de 40-60%.

Propiedades farmacocinéticas

La administración intravenosa significa que la preparación está disponible de inmediato; la biodisponibilidad es proporcional a la dosis administrada. Se ha encontrado que la recuperación media in vivo es de 65% en 5 personas de prueba sanas (cuantificado en $t_{max} = 1,15$ horas).

Kybernin se distribuye y se metaboliza en el mismo modo que el inhibidor fisiológico.

La vida media biológica asciende a 2,5 días, pero puede, sin embargo reducirse a horas en condiciones con el consumo agudo. En estos pacientes se requiere la determinación de la actividad de la antitrombina varias veces al día. Para este propósito es adecuado usar análisis sustrato cromogénico.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

Posología

En la deficiencia congénita, la dosis debe ser individualizada para cada paciente teniendo en cuenta la historia de la familia con respecto a los eventos tromboembólicos, los factores de riesgo clínicos reales y la evaluación de laboratorio.



La dosis y la duración de la terapia de sustitución en deficiencia adquirida dependen del nivel de antitrombina en plasma, la presencia de signos de aumento de renovación, el trastorno subyacente, y la severidad de la condición clínica. La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre debe basarse en la eficacia clínica y la evaluación de laboratorio en el caso individual.

El número de unidades de antitrombina administrada se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar actual de la OMS para la antitrombina. Actividad antitrombina en plasma se expresa como un porcentaje (relativo al plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (relativo a la Norma Internacional de antitrombina en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de antitrombina es equivalente a la cantidad de antitrombina en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis requerida de la antitrombina se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de antitrombina por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática de antitrombina en aproximadamente un 1,5%.

La dosis inicial se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal [kg] x (100 - actividad real antitrombina [%]) x 2/3.

La actividad inicial de antitrombina objetivo depende de la situación clínica. Cuando se establece la indicación para la sustitución de antitrombina, la dosis debe ser suficiente para alcanzar el objetivo de la actividad antitrombina, y para mantener un nivel efectivo. La dosis debe ser determinada y supervisada sobre la base de mediciones de laboratorio de la actividad antitrombina, que se deben realizar al menos dos veces al día hasta que el paciente se haya estabilizado, a partir de entonces una vez al día, preferiblemente inmediatamente antes de la siguiente infusión. La corrección de la dosis debe tener en cuenta tanto los signos de aumento del recambio de antitrombina de acuerdo a los controles de laboratorio y evolución clínica. La actividad antitrombina debe mantenerse por encima de 80% durante todo el tratamiento, a menos que datos clínicos especiales indiquen un nivel eficaz diferente.

La dosis inicial habitual en la deficiencia congénita sería 30-50 UI / kg.

A partir de entonces, la dosis y frecuencia, así como la duración del tratamiento se deben ajustar a los datos biológicos y la situación clínica.

Población pediátrica

40 - 60 UI de antitrombina por kg de peso corporal por día, dependiendo del estado de coagulación. Si es requerido por la condición clínica dosis más altas pueden ser necesarias en casos individuales. La actividad antitrombina debe entonces ser monitoreada con mayor frecuencia y no debe superar el 120%.

Método de administración

Para obtener instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección Precauciones especiales para eliminación y manipulación.

Injectar o infundir la solución lentamente por vía intravenosa (max. 4 ml / min).

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.



ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Sobre la base de las investigaciones clínicas, el uso de antitrombina no se puede recomendar para el tratamiento de SIDR (Síndrome infantil de Dificultad Respiratoria) en los bebés prematuros.

Al igual que con cualquier producto proteínico intravenoso, reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca y cuidadosamente observados para cualquier síntoma durante todo el periodo de perfusión. Los pacientes deben ser informados de los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad como urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Si se presentan estos síntomas después de la administración, deben ponerse en contacto con su médico.

En caso de shock, debe administrarse tratamiento médico estándar.

Seguridad Viral

Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de los medicamentos derivados de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, el cribado de las donaciones individuales y los bancos de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación / eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se aplica a los virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) y para los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

En los pacientes que reciben de forma regular/ repetida productos de antitrombina derivados del plasma humano se debe considerar la vacunación apropiada (Hepatitis A y B).

Se recomienda encarecidamente que cada vez que Kybernin se administra a un paciente, el nombre y número de lote del producto se registran con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Vigilancia clínica y biológica cuando se emplea antitrombina junto con heparina:

- Con el fin de ajustar la dosis de heparina y evitar hipocoagulabilidad excesiva, los controles de la medida de la anticoagulación (APPT, y en su caso la actividad anti-factor Xa) se deben realizar con regularidad, a intervalos cortos y en particular en los primeros minutos / horas siguientes al inicio del uso de la antitrombina.
- Medir diariamente los niveles de antitrombina, con el fin de ajustar la dosis individual, debido al riesgo de disminución de los niveles de antitrombina por tratamiento prolongado con heparina no fraccionada.

Fertilidad, embarazo y lactancia

La experiencia en cuanto a la seguridad de los productos de antitrombina humana para su uso en el embarazo humano es limitada.

La seguridad de Kybernin P para su uso en el embarazo humano no ha sido establecida en ensayos clínicos controlados. Los estudios experimentales en animales son insuficientes para



evaluar la seguridad con respecto a la reproducción, el desarrollo del embrión o el feto, el curso de la gestación y el desarrollo pre y postnatal.

No hay experiencia negativa con respecto al tratamiento durante el embarazo y la lactancia. Por lo tanto, Kyberlin P se debe administrar a mujeres embarazadas con deficiencia de antitrombina y en periodo de lactancia sólo si se indica claramente teniendo en cuenta que el embarazo le confiere un mayor riesgo de eventos tromboembólicos en estos pacientes.

INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Heparina: sustitución de antitrombina durante la administración de heparina en dosis terapéuticas aumenta el riesgo de sangrado. El efecto de la antitrombina es mucho mayor por heparina. La vida media de la antitrombina se puede disminuir considerablemente con el tratamiento concomitante de heparina debido a la rotación de antitrombina acelerada. Por lo tanto, la administración simultánea de heparina y antitrombina a un paciente con un mayor riesgo de sangrado debe ser monitoreado clínicamente y biológicamente.

Incompatibilidades:

El uso de hidroxietil almidón (HES), sin embargo, no se recomienda como un diluyente (para infusión), ya que se observa una pérdida de la actividad antitrombina.

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos en la jeringa / equipo de infusión, excepto los mencionados en la sección "Precauciones especiales para eliminación y manipulación". La dopamina, dobutamina y furosemida no deben ser aplicadas por el mismo acceso venoso.

REACCIONES ADVERSAS

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) se han observado con poca frecuencia, y en algunos casos puede progresar a anafilaxia grave (incluyendo shock).

En raras ocasiones, se ha observado fiebre

Las siguientes reacciones adversas se basan en la experiencia post-comercialización. En caso de disponer de datos las siguientes categorías estándares de frecuencia se han utilizado:

Muy frecuentes $\geq 1/10$

Común $\geq 1/100$ a $<1/10$

Poco frecuentes $\geq 1/1000$, $<1/100$

Raras $\geq 1/10\ 000$ a $<1/1000$

Muy raras $> 1/10\ 000$ (incluyendo casos individuales informados)

Sistema de clase de organo	Termino preferido	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad / reacciones anafilácticas incluyendo anafilaxia grave y shock	Raro
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	Raro



Para obtener información sobre la seguridad viral, ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite el monitoreo continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales sanitarios reportar cualquier sospecha de reacciones adversas comunicándose con CSL Behring SA al teléfono 011-5280-9568.

Datos preclínicos de seguridad:

Propiedades toxicológicas

Antitrombina humana III es un componente normal del plasma humano. Las pruebas de toxicidad de dosis única son de poca relevancia y no permiten la estimación de las dosis tóxicas o letales. No se encontraron signos de toxicidad aguda en modelos animales.

Pruebas de toxicidad por dosis repetidas en animales es impracticable debido a la formación de anticuerpos frente a la proteína heteróloga en los animales.

Mutagenicidad

La experiencia clínica disponible no ofrece ningún indicio de toxicidad embrionofetal. Tampoco se observaron efectos oncogénicos ni mutagénicos.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MÁQUINAS

No se observaron efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

SOBRESODIFICACION

No se han informado síntomas de sobredosis con antitrombina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACION

Polvo (500/1000 UI) en un vial (vidrio tipo II) con un tapón (goma de bromobutilo), precinto (aluminio) y la tapa flip-off (polipropileno).

Solvente (10/20 ml) en un vial (vidrio tipo I) con un tapón (goma de clorobutilo), precinto (aluminio) y la tapa flip-off (polipropileno).

Cánula de Transferencia

Envase de 1.

No todos los envases pueden estar comercializados.

ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD



Kybernin no se debe utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Después de la reconstitución la estabilidad físico-química ha sido demostrada durante 8 horas a temperatura ambiente (máx. 25 ° C). Desde un punto de vista microbiológico y como Kybernin no contiene conservantes, el producto reconstituido debe utilizarse inmediatamente. Si no se administra de inmediato, el almacenamiento no excederá de 8 horas a +25 ° C.

Una vez que el recipiente ha sido abierto, los contenidos tienen que ser utilizados inmediatamente.

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

Precauciones especiales para eliminación y manipulación

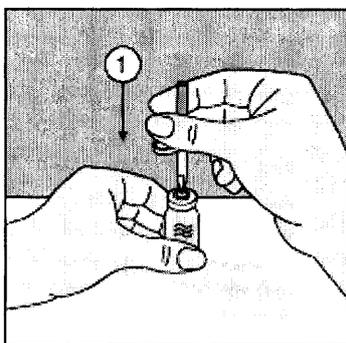
La sustancia seca es para ser completamente reconstituida en condiciones asépticas con el diluyente suministrado. Se obtiene una solución clara a ligeramente opalescente.

Para la administración como una infusión, albúmina humana solución al 5% es adecuada como diluyente. Para la preparación de diluciones de hasta 1: 5, la siguiente también se puede utilizar: solución de Ringer lactato, solución salina fisiológica, solución de glucosa al 5%, o poligelina.

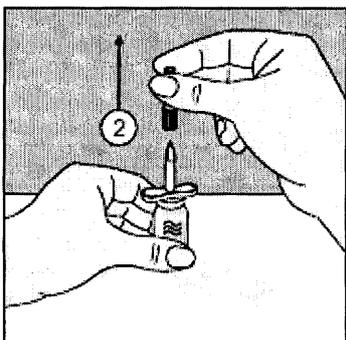
El producto reconstituido debe ser inspeccionado visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración. La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. No utilice soluciones que estén turbias o tengan depósitos.

Reconstitución

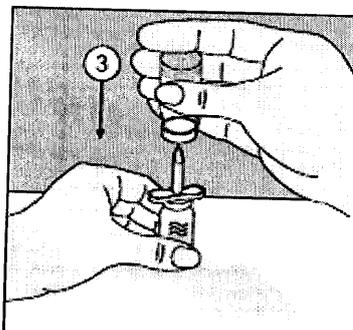
Para una correcta manipulación de la doble cánula Transofix® siga los siguientes pasos:



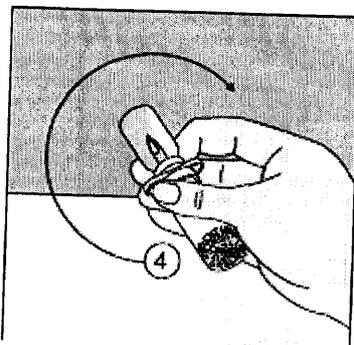
1. Después de retirar una de las dos tapas de protección, empuje la cánula sin protección colocada de forma perpendicular en el tapón de caucho del vial del disolvente



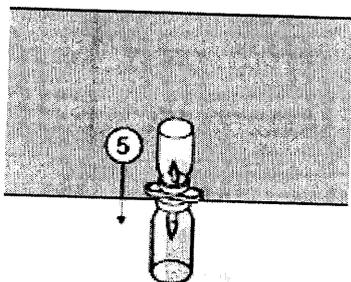
2. Retire la tapa de protección de la segunda cánula.



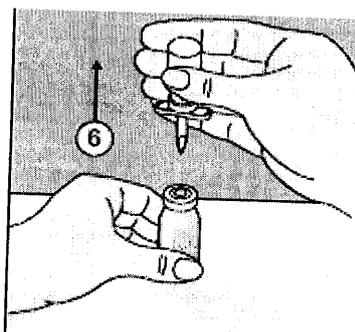
3-Perfore el vial del producto primero arriba en esta cánula.



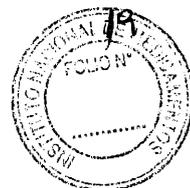
4-Gire toda la unidad a 180°



5- Colóquelo en la parte inferior del vial del producto. El disolvente ahora ingresa en el vial del producto.



6. La doble cánula Transofix® junto con el vial del disolvente se extraen del vial del producto y posteriormente Kybernin se disuelve. Kybernin reconstituido puede ser retirado y administrado con una jeringa.



Cualquier medicamento no utilizado o material de descarte debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

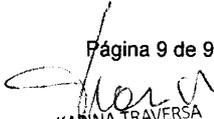
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 41029

Elaborado por:
CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Alemania

Importado por:
CSL BEHRING S.A.
Fray Justo Sarmiento 2350, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: María Silvina Lazzari.

Fecha de la última revisión: Agosto 2016.

Página 9 de 9

KARINA TRAVERSA
Coordinadora de Asuntos Regulatorios
Co Directora Técnica
CSL BEHRING S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO KYBERNIN P

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.12 12:32:50 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.12 12:32:50 -03:00