



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-1-47-2002-000145-22-0

VISTO el EX-1-47-2002-000145-22-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOFACTOR S.A. solicita autorización de nuevos prospectos para la Especialidad Medicinal denominada AT III KEDRION /ANTITROMBINA DE PLASMA HUMANO, autorizada por el Certificado N° 55.675.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92.

Que como surge de la documentación aportada, se han satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízanse a BIOFACTOR S.A. los nuevos prospectos para la Especialidad Medicinal denominada AT III KEDRION /ANTITROMBINA DE PLASMA HUMANO, autorizada por el Certificado N° 55.675, que constan como documentos IF-2022-33212237-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55.675, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX-1-47-2002-000145-22-0

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.05.11 16:25:44 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.11 16:25:46 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO
AT III KEDRION 500 UI/ ANTITROMBINA DE PLASMA HUMANO AT III KEDRION 1000
UI / ANTITROMBINA DE PLASMA HUMANO
POLVO Y SOLUCIÓN DILUYENTE PARA INFUSIÓN

USO PROFESIONAL EXCLUSIVO

INDUSTRIA ITALIANA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

	AT III KEDRION 500 UI/10 ml	AT III KEDRION 1000 UI/2 ml
Antitrombina de plasma humano	500 UI/vial	1000 UI/vial
Antitrombina de plasma humano reconstituida con agua para preparaciones inyectables	50 UI/ml (500 UI/10 ml)	50 UI/ ml (1000 UI/20 ml)
Volumen solvente	10 ml	20 ml

<i>Excipientes:</i>	500 UI	1000 UI
Sodio Fosfato monobásico	24mg.	48 mg.
Sodio Cloruro	55mg	110 mg
Glicina	75 mg	150 mg

La actividad específica de AT III KEDRION es de aproximadamente 5,0 UI/mg. de proteínas.

Este medicamento contiene hasta 92 mg de sodio por vial en la presentación de 1000 UI y hasta 46 mg de sodio por vial en la presentación de 500 UI.

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y solución diluyente para infusión

El medicamento se presenta como un polvo higroscópico sólido friable, blanco o casi blanco.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agentes antitrombinicos, grupos heparizantes.

Código ATC: 801 AB02.

INDICACIONES

AT III KEDION está indicado:

Pacientes con déficit congénito o déficit adquirido de Antitrombina:

- a) Para la profilaxis de la trombosis venosa profunda y del tromboembolismo en situaciones de riesgo clínico (especialmente en caso de intervenciones quirúrgicas o durante el periodo del parto), en asociación con heparina, cuando así se lo indique;
- b) Para la prevención de la progresión de la trombosis venosa profunda y del tromboembolismo en asociación con heparina, cuando así se lo indique.

PROPIEDADES FARMACODINAMICAS

Categoría farmacoterapéutica: agentes antitrombóticos; grupo heparinico.

La antitrombina es una glicoproteína de 58 kD, que consta de 432 aminoácidos y pertenece a la superfamilia de la serpina (inhibidor de la serina proteasa). Es uno de los más importantes inhibidores naturales de la coagulación de la sangre. Los factores más fuertemente inhibidos son la trombina y el factor Xa, pero también los factores de activación por contacto, el sistema intrínseco y el complejo factor VIIa / factor tisular. La actividad de la antitrombina aumenta mucho con 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 segmentación para proteínicas como la trombina, un requisito previo para formar un complejo inhibidor de proteínas estable. El segundo es un enlace glicosaminoglicano responsable de la interacción con la heparina y sustancias relacionadas, que acelera la inhibición de la trombina. Los complejos inhibidor / enzima de la coagulación se catalizan en el sistema del retículo endotelial.

La actividad de la antitrombina en los adultos es 80-120%, en los recién nacidos los niveles son de aproximadamente 40 -60%.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Los estudios farmacocinéticos sobre AT III KEDRION confirmaron una vida media biológica de aproximadamente 2,5 días.

Se ha informado que el tratamiento concomitante con heparina puede reducir la vida media a aproximadamente 1,5 días.

En condiciones de alto consumo, la vida media se puede reducir a unas pocas horas.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

La antitrombina humana es un componente normal del plasma humano. La toxicidad aguda (dosis única) tiene poca relevancia y no permite estimar la dosis tóxica o letal, o una relación dosis-efecto.

El control de la toxicidad crónica (dosis repetidas) en animales es impracticable debido a la formación de anticuerpos.

La antitrombina no parece estar asociada con toxicidad embrio-fetal ni con potencial oncogénico o mutagénico.

En modelos animales no fueron descriptos signos de toxicidad aguda.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con deficiencia de antitrombina.

POSOLOGÍA

En las deficiencias congénitas, la dosis debe individualizarse para cada paciente teniendo en cuenta la historia familiar con especial atención a los episodios tromboembólicos, a los efectivos factores de riesgo clínico y a los análisis de laboratorio.

La dosis y duración de la terapia sustitutiva en las deficiencias adquiridas dependen del nivel plasmático de antitrombina, de la presencia de señales de aumento del turnover, de la patología de base y de la gravedad de la condición clínica. La cantidad a suministrar y la frecuencia deben basarse siempre, en cada caso particular, en la eficacia clínica y en los análisis de laboratorio.

La cantidad de unidades de antitrombina suministrada está expresada en Unidades Internacionales (UI), las cuales están en relación al estándar actual de la OMS para antitrombina. La actividad de la antitrombina en el plasma está expresada ya sea como porcentaje (referente al plasma humano normal), ya sea como Unidades Internacionales (que corresponden al estándar internacional para la antitrombina plasmática).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de antitrombina es equivalente a la cantidad de antitrombina presente en un mililitro de plasma humano normal. El cálculo de la dosis de antitrombina requerida se basa en la observación empírica por la cual una Unidad Internacional (UI) de antitrombina por kg. de peso corpóreo aumenta la actividad de la antitrombina plasmática en alrededor un 1,5%.

La dosis inicial se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades necesarias = peso corporal (kg.) x (nivel deseado – actividad efectiva de antitrombina [%] x {factor de corrección}).

La efectividad inicial de antitrombina que se desea obtener depende de la situación clínica. Cuando hay indicación para la sustitución de la antitrombina, la dosis debe ser la suficiente como para alcanzar la actividad de antitrombina deseada y para mantener un nivel eficaz. La dosis debe ser individualizada y controlada en base a las determinaciones de la actividad antitrombínica en laboratorio; determinaciones que deberían realizarse por lo menos dos veces al día hasta que el paciente se haya estabilizado, y luego una vez al día, de preferencia inmediatamente antes de la siguiente infusión. La corrección de la dosis debería tener en consideración ya sea los signos de aumento del turnover de la antitrombina, de acuerdo con los controles de

laboratorio, ya sea la evolución clínica. La actividad de la antitrombina debería mantenerse por sobre el 80% durante toda la duración del tratamiento, salvo que las características clínicas no indiquen un nivel efectivo diferente.

La dosis inicial usual en las deficiencias congénitas es de 30-50 UI/kg.

Posteriormente, la dosis y la frecuencia, como así también la duración del tratamiento, deben regularse en base a los datos biológicos y a la situación clínica.

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de AT III KEDRION en niños menores de 6 años no han sido todavía establecidas.

MODO DE ADMINISTRACIÓN

Uso endovenoso.

Para las instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de la administración, ver el párrafo “Instrucciones de uso”

El producto debe administrarse por vía endovenosa.

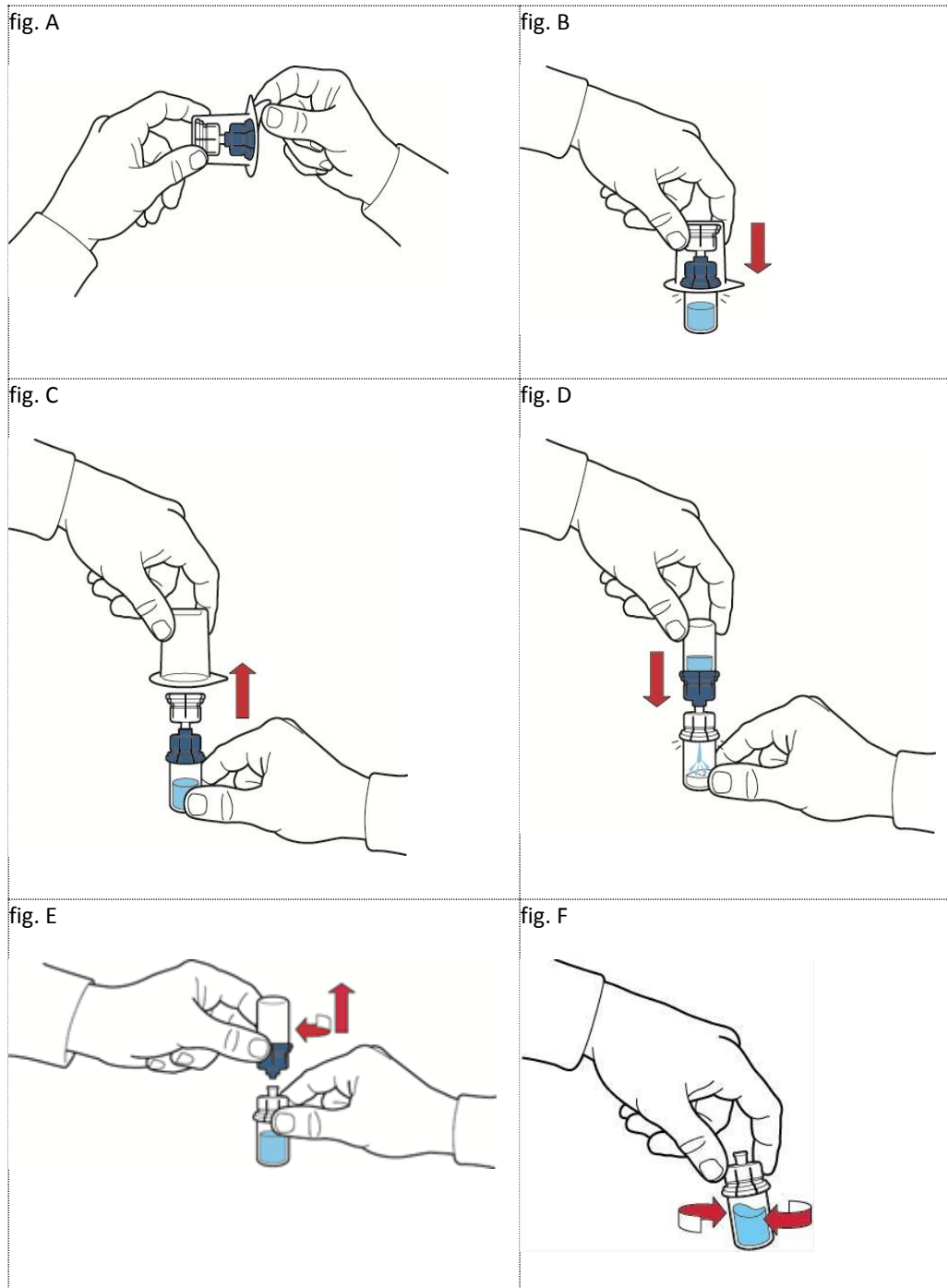
La infusión debe completarse en un tiempo máximo de 2 horas.

INSTRUCCIONES DE USO

Reconstitución del polvo con el diluyente:

1. Llevar el vial de polvo y de solución diluyente a temperatura ambiente
2. Dicha temperatura debe ser mantenida durante todo el proceso de reconstitución (máximo 10 minutos);
3. Retirar las cápsulas de protección de los viales de polvo y del solvente;
4. Limpiar con alcohol las superficies de los tapones de los dos viales;
5. Abrir la confección del dispositivo retirando la parte superior; prestar atención de no tocar el interior (fig. A);
6. No remover el dispositivo de la confección;
7. Invertir el contenedor del dispositivo e introducir el puntal plástico a través del tapón del vial de la solución diluyente en modo que la parte “blu” del dispositivo quede conectada al vial de la solución diluyente (fig. B);
8. Agarrar el borde del contenedor del dispositivo y eliminarlo liberando el dispositivo sin tocarlo (fig. C);
9. Asegurarse que el vial con el polvo esté posicionado en un plano de apoyo seguro; invertir el sistema en modo que el vial de la solución diluyente se encuentre sobre el dispositivo; presionar el adaptador transparente sobre la tapa del vial de polvo en modo que la punta plástica atraviese la tapa del vial de polvo; la solución diluyente será automáticamente aspirada al interior del vial de polvo (fig. D);
10. Luego de la transferencia de la solución diluyente desenroscar la parte “blu” del sistema de transferencia unido al vial de la solución solvente y removerlo (fig. E);

11. Hacer girar delicadamente el vial hasta que el polvo no esté totalmente disuelto. No agitar vigorosamente el vial para evitar la formación de espuma (fig. F); Verificar que el polvo esté completamente disuelto de lo contrario se produce una pérdida de la actividad del producto.



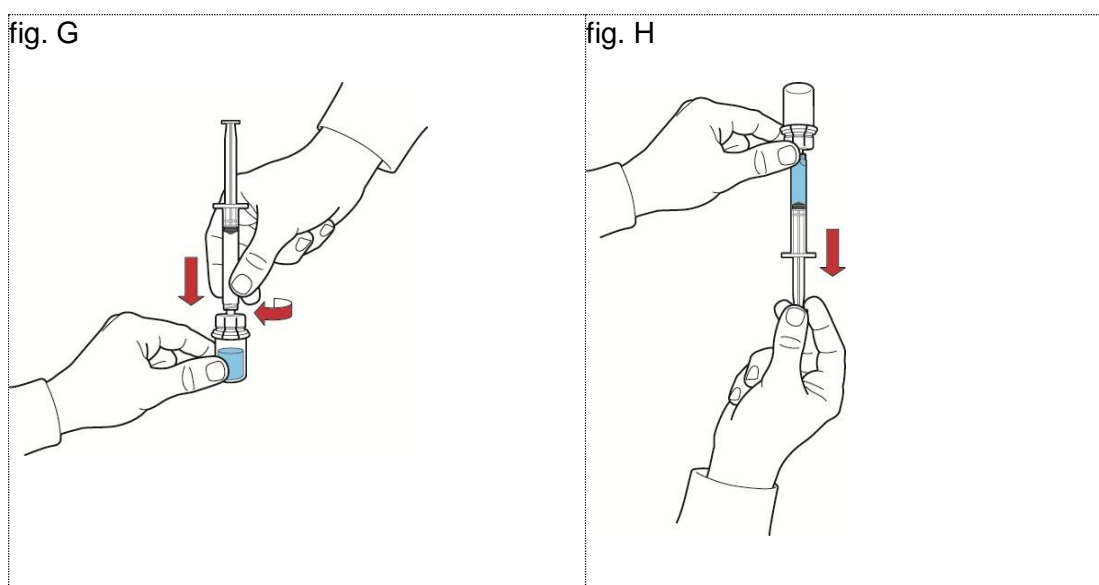
Administración de la solución

El medicamento reconstituido debe ser controlado visualmente antes de la aplicación para identificar la presencia de partículas o alteraciones cromáticas. La solución debe

estar límpida o ligeramente opalescente.

No utilizar soluciones turbias o que presenten depósitos

1. Llenar de aire la jeringa tirando hacia atrás el pistón de la jeringa, conectarla al dispositivo e inyectar el aire en el vial del polvo que contiene la solución reconstituida (fig G);
2. Teniendo firme el pistón, invertir el sistema de modo que el vial del polvo con la solución reconstituida se encuentre sobre el dispositivo y aspirar el concentrado en la jeringa tirando hacia atrás el pistón lentamente (fig. H);
3. Desvincular la jeringa rotándola en sentido anti horario;
4. Inspeccionar visualmente la solución en la jeringa que deberá presentarse límpida o ligeramente opalescente, sin presencia de partículas;
5. Conectar la aguja de mariposa en la jeringa e infundir o inyectar lentamente por vía endovenosa;



Una vez abiertos los viales, el contenido debe utilizarse inmediatamente.

La solución reconstituida y transferida a la jeringa debe administrarse inmediatamente.

El contenido del vial debe utilizarse en una sola administración.

No lo use después de la fecha de vencimiento indicada en la etiqueta.

Los medicamentos no utilizados y los desechos derivados de este medicamento deben eliminarse de acuerdo con las regulaciones locales vigentes.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Anamnesis de trombocitopenia inducida por heparina.

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES PARA EL USO

Como con cualquier producto proteico endovenoso, hay posibilidades de reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Los pacientes deben ser controlados estrictamente y deben ser observados atentamente ante cualquier síntoma durante el período de infusión. Los pacientes deben estar informados sobre los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad incluso urticaria, eritema generalizado, tensión torácica, disnea, hipotensión y anafilaxia. Si estos síntomas aparecen luego de la aplicación, los pacientes deben ponerse en contacto con sus médicos. En caso de shock deben seguirse los lineamientos estándar para el tratamiento de dicha condición.

Seguridad viral

Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, el “screening” de donaciones individuales y del “pool” plasmático de marcadores específicos de infección y la inclusión de “step” de fabricación eficaces para la inactivación / eliminación de virus.

Sin embargo, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también se aplica a virus y otros patógenos emergentes o desconocidos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus con revestimiento lipídico como el HIV, HBV y HCV y para virus sin revestimiento lipídico como el HAV. Las medidas tomadas pueden tener un efecto limitado contra virus sin revestimiento lipídico como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave durante el embarazo (infección fetal) y en personas con mayor inmunodeficiencia o eritropoyesis aumentada (por Ej., Anemia hemolítica).

Se debe considerar la vacunación adecuada (hepatitis A y B) para los pacientes que reciben antitrombina humana con regularidad.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre AT III KEDRION a un paciente, se registre el nombre del producto y el número de lote, para mantener la trazabilidad entre el paciente y el lote del producto.

Control clínico y biológico cuando la antitrombina se utilice conjuntamente con la heparina:

- Para regular la dosificación de la heparina y para evitar una excesiva hipo coagulación, deben realizarse los controles con regularidad de la extensión de la anticoagulación (APPT, y, cuando corresponda, actividad anti-FXa), en intervalos cercanos y especialmente en los primeros minutos/horas siguientes al inicio de la suministración de antitrombina;
- Para regular la dosis individual deben controlarse cotidianamente los niveles de antitrombina, por el riesgo de disminución de los niveles de antitrombina debido al

prolongado tratamiento con heparina no fraccionada.

Población pediátrica

No hay datos suficientes para recomendar el uso de AT III KEDRION en niños menores de 6 años.

Los datos de ensayos clínicos y revisiones sistemáticas del uso de antitrombina III para el tratamiento de recién nacidos prematuros en la indicación no autorizada del síndrome de Distress Respiratorio en recién Nacidos, sugieren un mayor riesgo de hemorragia intracraneal de mortalidad en ausencia de un efecto beneficioso comprobado.

Advertencias relativas a excipientes

Este medicamento contiene hasta 92 mg de sodio por vial en la presentación de 1000 UI y hasta 46 mg de sodio por vial en la presentación de 500 UI.

Estas cantidades equivalen al 4,6% y al 2,3%, respectivamente, de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS que corresponde a 2 g de sodio para un adulto.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo y lactancia

La experiencia sobre la seguridad del uso de productos de antitrombina humana durante el embarazo humano es limitada.

AT III KEDRION deberá ser suministrado durante el embarazo y lactancia a mujeres con deficiencia de antitrombina sólo si es expresamente indicado, teniendo en cuenta que, en estas pacientes, durante el embarazo, hay un aumento del riesgo de sucesos tromboembólicos

Fertilidad

No hay datos disponibles correspondientes a los efectos de AT III KEDRION sobre la fertilidad.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCCIÓN Y EL USO DE MAQUINARIAS

En el uso de AT III KEDRION no se han observado efectos respecto de la habilidad para conducir vehículos o para el uso de maquinarias.

EFFECTOS ADVERSOS

Resumen del perfil de seguridad

Raramente se ha observado hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden

incluir angioedema, ardor y sensación urticante en el lugar de la inyección, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargo, náusea, desasosiego, taquicardia, sensación de constricción de tórax, hormigueo, vómito, sibilancias), que pueden llevar en algunos casos a grave anafilaxia (incluido el shock).

En raras ocasiones se observó fiebre.

Para informaciones sobre la seguridad en relación a los agentes transmisibles, ver el párrafo “Lista de Reacciones Adversas”

La siguiente tabla se ha elaborado basándose en la clasificación por sistemas y órganos (SOC) y en los términos preferidos del diccionario MedDRA e informa las reacciones adversas relacionadas con el uso del principio activo antitrombina.

Las frecuencias se evaluaron utilizando las siguientes convenciones: muy común ($\geq 1 / 10$); común ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$); poco común ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1 / 100$); raras ($\geq 1 / 10.000$, $< 1 / 1.000$); muy raras ($< 1 / 10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación por Sistemas y Órganos según MedDRA (SOC)	Reacciones adversas (Términos preferidos del diccionario MedDRA)	Frecuencia
Daños del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	No presenta
	Reacción anafiláctica (anafilaxis)	No presenta
	Shock anafiláctico	No presenta
Daños psiquiátricos	desasosiego	No presenta
Patologías del sistema nervioso	Cefalea	No presenta
	Letargo	No presenta
	Parestesia	No presenta
Patologías respiratorias, del tórax y del mediastino	Sibilancias	No presenta

Patologías cardíacas	Taquicardia	No presenta
Patologías vasculares	Enrojecimiento	No presenta
	Hipotensión	
Patologías gastrointestinales	Nausea	No presenta
	Vomito	
Patologías de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema	No presenta
	Urticaria (urticaria generalizada)	

Patologías sistémicas y condiciones correspondientes al lugar de administración	Dolor en el lugar de la inyección (ardor y sensación urticante en el lugar de la inyección)	No presenta
	Escalofríos	
	Fastidio en el tórax (tensión en el tórax)	
	Pirexia	

Población pediátrica

No hay datos específicos disponibles para la población pediátrica.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Heparina

La terapia de sustitución de antitrombina durante el suministro de heparina en dosis terapéuticas aumenta el riesgo de hemorragia. El efecto de la antitrombina se potencia fuertemente con la heparina. La semivida de la antitrombina puede verse reducida considerablemente a raíz de un tratamiento concomitante con heparina por causa de un turnover acelerado de la antitrombina. Por lo tanto, el suministro contemporáneo de heparina y antitrombina a un paciente con riesgo aumentado de sangrado debe

controlarse clínicamente y biológicamente.

Población pediátrica

No hay datos específicos disponibles para la población pediátrica.

INCOMPATIBILIDAD

AT III KEDRION no debe mezclarse con otros medicamentos.

Solo se deben usar los dispositivos de inyección / infusión contenidos en el paquete, ya que el tratamiento puede ser ineficaz debido a la absorción de antitrombina humana en las paredes internas de algunos dispositivos de inyección / infusión.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se conocen síntomas de sobredosis de antitrombina.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Mantenga el vial en el embalaje externo, para proteger el medicamento de la luz.

El producto reconstituido puede conservarse durante 8 horas a una temperatura que no supere los 30 ° C, o en heladera (2°C – 8°C).

El producto debe usarse dentro de las 8 horas posteriores a la reconstitución. Se recomienda, sin embargo, siempre que sea posible, administrar inmediatamente la solución reconstituida con el disolvente adjunto.

PRESENTACIÓN

AT III KEDRION 500 UI / 10 ml Polvo y disolvente para solución para infusión. 1 vial de polvo + 1 vial de disolvente + set para reconstitución y administración.

AT III KEDRION 1000 UI / 20 ml Polvo y disolvente para solución para infusión. 1 vial de polvo + 1 vial de disolvente + set para reconstitución y administración.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 55.675



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO 1-47-2002-000145-22-0

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.06 13:53:52 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.06 13:53:53 -03:00