



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **10250**

BUENOS AIRES, **26 NOV. 2015**

VISTO, el Expediente Nº 1-0047-0000-010401-15-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CSL BEHRING S.A. solicita autorización de nuevos prospectos para la Especialidad Medicinal denominada KYBERNIN P/ CONCENTRADO DE ANTITROMBINA III, Forma farmacéutica: POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE O PERFUSIÓN autorizada por el Certificado Nº 41.029.

Que los proyectos presentados se encuadran 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 para la autorización de modificaciones a los prospectos aprobados.

Que a fojas 48 y 50 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obran los informes técnicos de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, respectivamente.

hp. ur LV



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **10250**

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos  
Nros. 1490/92, 1271/13 y 1368/15.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma CSL BEHRING S.A. los prospectos obrantes a  
fojas 20 a 26, 27 a 33 y 34 a 40 para la especialidad medicinal KYBERNIN P/  
CONCENTRADO DE ANTITROMBINA III, anulando los anteriores y desglosando los de  
fojas 20 a 26.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el certificado Nº 41.029,  
cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente  
Disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado,  
haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente  
con el prospecto, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus  
efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-010401-15-9

DISPOSICIÓN Nº **10250**

*lp.*  
*nel*

DR. LEONARDO VERNA  
SUBADMINISTRADOR NACIONAL  
DECRETO N° 1368/2015  
A.N.M.A.T.

10250



PROYECTO DE PROSPECTO

**KYBERNIN P**  
**Concentrado de Antitrombina III**

26 NOV. 2015

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: 14.2417 mg de sodio (aproximadamente 0.6195 mmol por vial).  
Kybernin P1000 IU: 28.4834 mg de sodio (aproximadamente 1.239 mmol por vial).

Otros excipientes:

Acido 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

MD

Silvia Lazzari  
CSL Behring S.A.  
Co-Directora Técnica  
M.N 11913 M.P 16715

10250



#### 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 realzada 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 reticulo-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 tmax = 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.

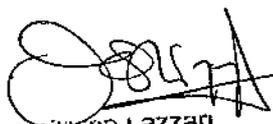
#### POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

##### 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

M

  
Silvia Lazzari  
CSL Behring S.A.  
Co-Directora Técnica  
M.N. 11913 M.P. 15715

10250



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.

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

#### **CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

M

  
Silvana Lazzari  
CSL Behring S.A.  
Co-Directora Técnica  
M.N 11913 M P 15715



10250

## 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) y el virus de la hepatitis C (VHC). Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado frente a virus no envueltos tales como la hepatitis A y el parvovirus B19.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave para las mujeres embarazadas (infección fetal) y para las personas con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

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.

Vacunación apropiada (hepatitis A y B) se debe considerar para los pacientes en regular / repetida recepción de los productos derivados del plasma antitrombina humanos.

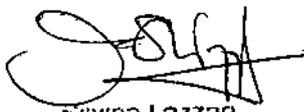
### Vigilancia clínica y biológica cuando se emplea antitrombina junto con heparina:

- 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.

103

  
Silvana Lazzari  
CSL Behring S.A.  
Co-Directora Técnica  
M.N 11913 M.P 15715



10250

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, Kybernin 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

M

  
Silvia Lazzari  
CSL Behring S.A.  
Co-Directora Técnica  
M.N 11913 M.P 15716

10250



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 embriofetal. 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).

pico de Transferencia

Envase de 1.

No todos los envases pueden estar comercializados.

VB

Silvana Lazzari  
CSL Behring S.A.  
Co-Directora Técnica  
M.N 11913 MP 15716

10250



## 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 adecuado 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 polygelin.

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.

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.

Director Técnico: Fernando Beraza, Farmacéutico.

Fecha de la última revisión: Agosto 2015

Silvana Lazzari  
CSL Behring S.A.  
Co-Directora Técnica  
M.N. 11913 M.P. 15715