

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kybernin P 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión
Kybernin P 1.000 UI polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Kybernin P 500 UI se presenta en forma de polvo conteniendo nominalmente, 500 UI de antitrombina derivada de plasma humano por vial.

El producto contiene aproximadamente 50 UI/ml de antitrombina derivada de plasma humano cuando se reconstituye con 10 ml de agua para inyectables.

Kybernin P 1.000 UI se presenta en forma de polvo conteniendo nominalmente, 1.000 UI de antitrombina derivada de plasma humano por vial.

El producto contiene aproximadamente 50 UI/ml de antitrombina derivada de plasma humano cuando se reconstituye con 20 ml de agua para inyectables.

La potencia (UI) se determina utilizando el método de Sustrato Cromogénico de acuerdo a la Farmacopea Europea. La actividad específica de Kybernin P es aproximadamente 5,3 UI/mg de proteína.

Excipientes con efecto conocido:

Kybernin P 500 UI contiene hasta 1.947 mmol de sodio (44,76 mg) por 500 UI, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio. Esto equivale a un 2% de la dosis máxima diaria recomendada de sodio para un adulto.

Kybernin P 1.000 UI contiene hasta 3,894 mmol de sodio (89,52 mg) por 1.000 UI, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio. Esto equivale a un 4,5% de la dosis máxima diaria recomendada de sodio para un adulto.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Pacientes con déficit congénito de antitrombina:
 - a) Profilaxis de trombosis venosa profunda y tromboembolismo en situaciones de riesgo clínico (especialmente durante la cirugía o durante el periodo de peri-parto), asociada a heparina, si procede.
 - b) Prevención de la progresión de la trombosis venosa profunda y del tromboembolismo en asociación con heparina, si procede.

Pacientes con déficit adquirido de antitrombina

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

En el *déficit congénito*, la dosis debe individualizarse para cada paciente, teniendo en cuenta la historia familiar relacionada con episodios tromboembólicos, factores de riesgo clínico del paciente y las pruebas de laboratorio.

La dosis y duración de la terapia de sustitución en el *déficit adquirido* dependen del nivel plasmático de antitrombina, la presencia de signos de producción aumentada, la enfermedad subyacente y la gravedad del cuadro clínico. La dosis y la frecuencia de administración deben basarse siempre en la eficacia clínica y en las pruebas de laboratorio en cada caso en particular.

El número de unidades de antitrombina administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el patrón estándar actual de la OMS para antitrombina. La actividad de antitrombina en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con el Estándar Internacional para antitrombina en plasma).

Una unidad internacional (UI) de actividad de antitrombina es equivalente a la cantidad de antitrombina presente en 1 ml de plasma humano normal.

El cálculo de la dosis necesaria de antitrombina se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de antitrombina por kilo de peso corporal eleva la actividad de antitrombina plasmática en aproximadamente un 1,5%.

La dosis inicial se determina mediante la fórmula siguiente:

$$\text{Unidades requeridas} = \text{peso corporal [kg]} \times (100 - \text{actividad actual de la antitrombina [\%]}) \times 2/3$$

La actividad de antitrombina que debe alcanzarse inicialmente depende del estado clínico.

Cuando se establece que la sustitución con antitrombina está indicada, la dosis debería ser la suficiente para alcanzar la actividad de antitrombina deseada y para mantener un nivel efectivo. La dosis debe determinarse y monitorizarse de acuerdo a las pruebas de laboratorio de la actividad de antitrombina, que se realizarán, al menos, dos veces al día hasta la estabilización del paciente, posteriormente una vez al día, preferentemente inmediatamente antes de la siguiente perfusión. El ajuste de la dosis debe tener en cuenta tanto los signos de producción aumentada de antitrombina de acuerdo con las pruebas de laboratorio como la evolución clínica. La actividad de antitrombina debe mantenerse por encima del 80% durante el tratamiento, a no ser que el estado clínico indicase un nivel de eficacia diferente.

La dosis inicial habitual en el *déficit congénito* sería de 30-50 UI/kg.

Por lo tanto, la dosis y la frecuencia, así como la duración del tratamiento deben ajustarse a los datos biológicos y situación clínica.

Población pediátrica

Kybernin P no está recomendado para uso en niños menores de 6 años debido a la escasez de datos.

Forma de administración

Disolver el preparado como se describe en el apartado 6.6. El producto debe administrarse por vía intravenosa.

Velocidad de perfusión máxima: 4 ml/min.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Datos de ensayos clínicos y de revisiones sistemáticas sobre el uso de antitrombina III para el tratamiento de recién nacidos prematuros en la indicación no autorizada de síndrome de distrés respiratorio del recién nacido (IRDS, por sus siglas en inglés) sugieren un mayor riesgo de hemorragia intracraneal y mortalidad unido a la ausencia de efecto beneficioso demostrado.

Al igual que con cualquier producto proteico para administración intravenosa, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Se requiere una estrecha monitorización y cuidadosa observación de los pacientes para detectar cualquier síntoma durante el periodo de perfusión. Se debe informar a los pacientes acerca de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, que incluyen erupciones cutáneas que pueden llegar a urticaria generalizada, opresión torácica, dificultad al respirar, hipotensión y anafilaxia. Si se producen estos síntomas después de la administración, contactar con el médico.

En caso de shock, se seguirán las recomendaciones vigentes para tratamiento del mismo.

Seguridad viral

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, se toman medidas estándar como la selección de donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para eliminar/inactivar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se refiere a virus y agentes infecciosos emergentes o de naturaleza desconocida.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus envueltos tales 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 envueltos de hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Su médico puede recomendarle que considere la vacunación contra la hepatitis A y B si recibe regularmente productos con antitrombina derivada de plasma humano.

Es altamente recomendable que cada vez que se administre Kybernin P a un paciente se deje constancia del nombre del medicamento y nº de lote administrado a fin de mantener una relación entre el paciente y el lote de producto.

Monitorización clínica y biológica en caso de administración conjunta de antitrombina y heparina:

- A fin de ajustar la dosis de heparina y evitar una excesiva hipocoagulabilidad, se deben realizar regularmente controles del alcance de la anticoagulación (APPT, y cuando proceda actividad anti-FXa), a intervalos cortos y en especial en los primeros minutos/horas posteriores al inicio de la administración de la antitrombina.
- Determinación diaria de los niveles de antitrombina, a fin de ajustar la dosis individual, debido al riesgo de disminución de los niveles de antitrombina como consecuencia de un tratamiento prolongado con heparina no fraccionada.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Heparina: la reposición de antitrombina durante la administración de heparina en dosis terapéuticas aumenta el riesgo de sangrado. El efecto de la antitrombina se ve potenciado en gran medida por la heparina. La semivida de la antitrombina puede disminuir considerablemente por el tratamiento concomitante con heparina, debido a la movilización acelerada de la antitrombina. Por consiguiente, la administración simultánea de heparina y antitrombina a un paciente con riesgo elevado de sangrado se debe monitorizar clínica y biológicamente.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

La experiencia en relación con la seguridad de los productos de antitrombina humana para su uso en embarazo humano es limitada.

La seguridad de uso de Kybernin P en el embarazo humano, no se ha establecido en ensayos clínicos controlados. Los estudios en animales de experimentación son insuficientes para valorar la seguridad en relación con la reproducción, desarrollo del embrión o del feto, el curso de la gestación y el desarrollo peri y postnatal.

Por lo tanto, Kybernin P debe administrarse a mujeres embarazadas o lactantes con déficit de antitrombina solamente si está claramente indicado, teniendo en cuenta que el embarazo confiere un aumento del riesgo de episodios tromboembólicos en estas pacientes.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

En raras ocasiones se han observado reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que pueden incluir: angioedema, sensación de ardor y picor en el lugar de perfusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, cefalea, erupción, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos, respiración sibilante), que en algunos casos, pueden progresar hasta anafilaxia grave (incluyendo shock).

En raras ocasiones se ha observado fiebre.

Las siguientes reacciones adversas se basan en la experiencia post-comercialización. En los casos en los que se dispone de datos se han utilizado las siguientes categorías estándar de frecuencia:

Muy frecuentes	>1/10
Frecuentes	>1/100 a <1/10
Poco frecuentes	≥ 1/1.000 a < 1/100
Raras	≥ 1/10.000 a < 1/1.000
Muy raras	< 1/10.000 (incluyendo los casos individuales reportados)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término Preferido	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad/ reacciones anafilácticas, incluyendo anafilaxis grave y shock.	Rara
Trastornos generales y en el lugar de administración	Pirexia	Rara

Para información sobre seguridad viral, ver sección 4.4.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

No se han notificado síntomas de sobredosificación con antitrombina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos: grupo de la heparina. Código ATC: B01AB02.

La antitrombina, una glicoproteína de 58 kD y 432 aminoácidos, pertenece a la superfamilia de las serpinas (inhibidoras de la serinproteasa). Es uno de los inhibidores naturales más importantes de la coagulación sanguínea. Los factores que son inhibidos más intensamente son la trombina y el factor Xa, pero también factores de activación por contacto, el sistema intrínseco y el complejo factor VIIa/factor tisular. La actividad de la antitrombina se ve altamente aumentada por la heparina, y los efectos anticoagulantes de la heparina dependen de la presencia de antitrombina.

La antitrombina contiene dos dominios funcionales importantes. El primero contiene el centro reactivo y proporciona un lugar de segmentación para las proteinasas como la trombina, un pre-requisito para la formación de un complejo inhibidor-proteinasa estable. El segundo es un dominio de unión a glicosaminoglicanos, responsable de la interacción con la heparina y las sustancias relacionadas, que acelera la inhibición de la trombina. Los complejos inhibidor-enzima de la coagulación son eliminados por el sistema retículo-endotelial.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La administración intravenosa asegura que el producto se encuentra disponible de forma inmediata. La biodisponibilidad es proporcional a la dosis administrada. Se ha encontrado en 5 personas sanas que la recuperación media *in-vivo* es del 65 % (cuantificado a $t_{máx} = 1,15$ horas).

Kybernin P se distribuye y metaboliza de la misma manera que el inhibidor fisiológico. La semivida biológica es de 2,5 días, pero, en casos de consumo elevado, puede reducirse a horas. En estos pacientes es necesario determinar varias veces al día la actividad de antitrombina III. El método del sustrato cromogénico es el método idóneo a usar en estas determinaciones.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La antitrombina III humana es un constituyente normal del plasma humano. Las pruebas de toxicidad con dosis únicas tienen poca relevancia ya que no permiten estimar dosis tóxicas o letales. Los modelos de experimentación animal no han evidenciado signos de toxicidad aguda. Las pruebas de toxicidad con dosis repetidas en los modelos de experimentación animal son impracticables debido a la formación de anticuerpos frente a las proteínas heterólogas.

La experiencia clínica disponible no ha evidenciado signos de toxicidad embrio-fetal ni potencial carcinogénico o mutagénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Glicina
Cloruro sódico
Citrato sódico
Ácido clohídrico o hidróxido sódico (para ajustar pH)

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

No se recomienda el uso de almidón hidroxietilado como disolvente para perfusión, ya que se ha observado una pérdida de actividad de antitrombina III.

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos. Dopamina, dobutamina y furosemida no deben administrarse por el mismo acceso venoso.

6.3 Periodo de validez

3 años, cuando se conserva en su envase.

Kybernin P no debe usarse después de la fecha de caducidad indicada en el envase.

Después de la reconstitución, la estabilidad físico-química ha sido demostrada para un tiempo de 8 horas a temperatura ambiente (máx. 25 °C). Desde un punto de vista microbiológico y dado que Kybernin P no contiene conservantes, la solución reconstituida debe usarse inmediatamente.

Si ello no es posible, no almacenar más de 8 horas a temperatura ambiente (máximo 25 °C).

Una vez abierto, el contenido debe usarse inmediatamente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.
Evítese la congelación.

Para las condiciones de conservación después de la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales:

- Liofilizado: vial de inyección de vidrio moldeado tipo II (según Farm. Eur.), incoloro y sellado con un tapón de caucho (goma de bromobutilo), disco de plástico (polipropileno) y cápsula de aluminio.

Disolvente: vial de inyección de vidrio moldeado tipo I (según Farm. Eur.), incoloro y sellado con un tapón de caucho (goma de clorobutilo o bromobutilo) y disco de plástico (polipropileno) y cápsula de aluminio.

Envase individual de Kybernin P 500 UI:

1 vial de liofilizado
1 vial con 10 ml de agua para preparaciones inyectables
1 trasvasador

Envase clínico de Kybernin P 500 UI:

10 viales de liofilizado
10 viales con 10 ml de agua para preparaciones inyectables
10 trasvasadores

Envase individual de Kybernin P 1000 UI

1 vial de liofilizado
1 vial con 20 ml de agua para preparaciones inyectables
1 trasvasador

Envase clínico de Kybernin P 1000 UI:

10 viales de liofilizado

10 viales con 20 ml de agua para preparaciones inyectables
10 trasvasadores

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones generales

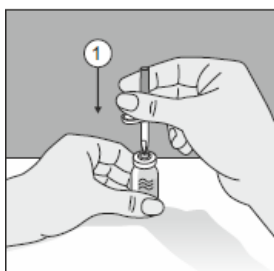
El polvo liofilizado debe reconstituirse completamente, bajo condiciones asépticas, con el disolvente acompañante. Se obtiene una solución transparente o ligeramente opalescente.

Para la administración como perfusión, el diluyente apropiado es una solución de albúmina humana al 5%. Para preparar diluciones de una titulación de hasta 1:5, pueden usarse también: solución Ringer lactato, solución salina fisiológica, solución de glucosa al 5% o poligelina.

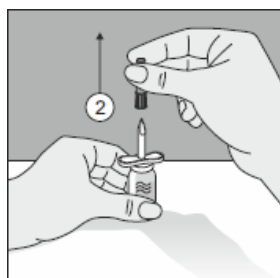
El producto reconstituido debe examinarse visualmente para comprobar la ausencia de partículas y decoloración antes de su administración. La solución debe ser clara o ligeramente opalescente. No usar soluciones que estén turbias o presenten sedimentos.

Reconstitución

Para un manejo correcto del Transofix® de doble punta, siga los pasos a continuación:

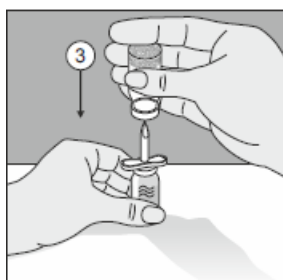


1. Después de retirar una de las dos tapas de protección, inserte la punta descubierta perpendicularmente en el tapón de goma del vial de disolvente.

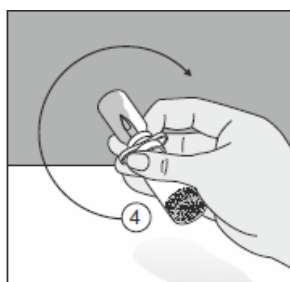


2. Retire la tapa de protección de la segunda punta.

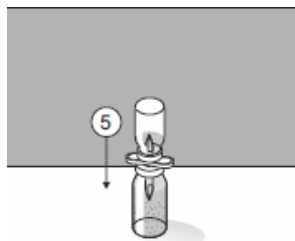
punta.



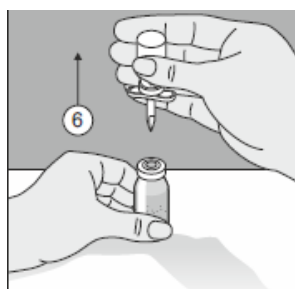
3. Perfore la cabeza del vial del producto en esta



4. Gire toda la unidad 180°.



5. Colóquelo de manera que la base del vial de producto quede apoyada en la superficie de la mesa. El solvente fluye ahora al vial del producto.



6. El Transofix® de doble punta junto con el vial de disolvente se extrae del vial del producto y, posteriormente, se disuelve Kybernin P. Kybernin P reconstituido puede extraerse en una jeringa y administrarse.

La eliminación del medicamento no utilizado o del material de desecho, se realizará de acuerdo a las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CSL Behring, S.A.
c/ Tarragona 157, planta 18
08014 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kybernin P 500 UI, N° de registro: 57.356
Kybernin P 1000 UI, N° de registro: 57.357

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 01/03/1988
Fecha de la última renovación: 19/09/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2020

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>