

**Kybernin® P
(antitrombina III)**

**CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos
Ltda.**

**Pó liófilo injetável + solução diluente
500 UI e 1000 UI**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Kybernin® P
antitrombina III

Apresentações

Kybernin® P 500 UI: embalagem com 1 frasco-ampola contendo 500 UI em pó liofilizado para reconstituição, diluente de 10 mL e dispositivo de transferência.

Kybernin® P 1.000 UI: embalagem com 1 frasco-ampola contendo 1.000 UI em pó liofilizado para reconstituição, diluente de 20 mL e dispositivo de transferência.

VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Kybernin® P	500	1.000
Substância seca	309 mg	619 mg
Antitrombina III	500 UI	1.000 UI
Proteína total	95 mg	190 mg

Excipientes: glicina (ácido aminoacético), cloreto de sódio, citrato de sódio.
Diluente: água para injeção.
Após a reconstituição, a solução fornece 50 UI/ml de antitrombina III.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Kybernin® P é indicado para a profilaxia e o tratamento de complicações tromboembólicas em pacientes com deficiência congênita e deficiência adquirida de antitrombina III.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Kybernin® P é uma terapia de substituição. A eficácia do produto está baseada na adequada reposição da deficiência de antitrombina III.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Propriedades farmacodinâmicas:**

A antitrombina III é o principal inibidor da coagulação no sangue. A ação inibitória é baseada na formação de ponte covalente entre a antitrombina III e o centro ativo das serina proteases. Estes complexos de inibidor-enzimas de coagulação são removidos pelo sistema retículo-endotelial. Os fatores mais fortemente inibidos são a trombina e o fator Xa; outros são as formas ativadas dos fatores IX, XI e XIII. A heparina atua como catalisador acelerando a reação.

A atividade da antitrombina III é igual a 80-120% em adultos e cerca da metade deste valor em recém-nascidos.

Kybernin® P é distribuído e metabolizado da mesma forma que o inibidor fisiológico.

Propriedades farmacocinéticas:

Os estudos da farmacocinética de **Kybernin® P** mostraram uma meia-vida biológica média de aproximadamente 2,5 dias. A meia-vida pode ser diminuída para aproximadamente 1,5 dias com o tratamento concomitante com heparina. A meia-vida pode ser diminuída para algumas horas em condição de alto consumo.

Propriedades toxicológicas:

A antitrombina III humana é um constituinte normal do plasma. O teste de toxicidade de dose única é de pequena relevância e não permite uma estimativa de doses letal ou tóxica.

Não foram encontrados sinais de toxicidade aguda em animais testados.

O teste de toxicidade de doses repetidas em animais é impraticável devido à formação de anticorpos para proteínas heterólogas em animais.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Kybernin® P deve ser usado com cuidado em pacientes com reação alérgica conhecida a qualquer componente da fórmula do produto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Não há contraindicação relativa à faixa etária.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais:

Recomenda-se cautela em pacientes com alergia conhecida aos constituintes do produto. No caso de paciente com tendência conhecida para alergia, a administração de anti-histamínicos e corticosteroides ou outras medidas apropriadas devem ser consideradas. Se ocorrerem reações alérgicas ou anafiláticas, a administração/infusão deve ser interrompida imediatamente. As medidas usuais para o tratamento de choque devem ser seguidas.

Se necessário, deve seguir o seguinte tratamento adicional:

1. Reações moderadas: administrar corticoides e anti-histamínicos.
2. Reações severas ou com risco à vida, dependendo da gravidade das reações:
 - Injetar imediatamente e lentamente adrenalina, por via intravenosa;
 - Altas doses de corticoides lentamente por via intravenosa;
 - Se necessário, reposição de volume, oxigênio.

Baseado em pesquisa clínica, o uso de antitrombina III para o tratamento da Doença da Membrana Hialina em bebês prematuros não é recomendado.

Gravidez e Lactação:

Categoria B de risco na gravidez: A segurança do uso de **Kybernin® P** em mulheres grávidas não foi estabelecida em estudos clínicos controlados. Estudos experimentais são insuficientes para determinar a segurança em relação à reprodução, desenvolvimento do embrião ou feto, curso da gestação e desenvolvimento peri e pós-natal.

Estudos em mulheres grávidas não demonstraram que a antitrombina III aumenta o risco de anormalidades fetais após a administração no terceiro trimestre da gestação. Portanto, **Kybernin® P** pode ser usado durante a gravidez e a lactação quando claramente necessário.

Experiências clínicas disponíveis não sugerem toxicidade no embrião ou feto. Efeitos oncogênicos e mutagênicos não foram observados.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Uso em idosos e crianças:

Não há restrições para o uso de **Kybernin® P**.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas:

Não existe qualquer indicação de que **Kybernin® P** possa afetar a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Segurança viral:

Quando medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano são administrados, doenças infecciosas por transmissão de agentes infecciosos não podem ser totalmente excluídas. Isto inclui, também, agentes de natureza desconhecida até o presente.

Alguns vírus, como parvovírus B19 ou vírus da hepatite A, são particularmente difíceis de serem removidos ou inativados ao mesmo tempo. O parvovírus B19 pode afetar de forma mais séria gestantes soronegativas ou indivíduos com comprometimento imunológico.

Para reduzir o risco de transmissão de agentes infecciosos, controles rígidos são aplicados na seleção de doadores e doações. Além disso, processos de eliminação/inativação estão incluídos no processo de fabricação do **Kybernin® P**:

Kybernin® P é preparado exclusivamente a partir de doações de plasma que apresentam resultado negativo para anticorpos anti-HIV-1, HIV-2, HCV e antígenos Hbs.

Além disso, o pool de plasma é testado para anticorpos anti-HIV-1, HIV-2 e antígenos Hbs, bem como para o material genético viral de HBV, HCV e HIV-1, usando a Tecnologia de Amplificação de ácido nucleico (NAT), exemplo, Reação da Cadeia de Polimerase (PCR). O PCR é um teste muito sensível, em contraste ao teste de anticorpos, através do qual um teste direto no material viral é possível. O pool de plasma é usado apenas se os resultados de todos estes testes forem negativos.

O processo de produção de **Kybernin® P** contém várias etapas que contribuem para a eliminação/inativação viral. O tratamento térmico do preparado em solução aquosa a 60°C por 10 horas foi introduzido para a inativação do vírus.

A vacinação apropriada contra hepatite (hepatite A e hepatite B) de pacientes que recebem regularmente medicamentos derivados do sangue e plasma humanos é recomendada.

No interesse dos pacientes é recomendado que, sempre que possível, toda vez que **Kybernin® P** for administrado seja registrado o nome e o número do lote do produto.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O efeito da antitrombina III é muito aumentado pela heparina, o que pode diminuir de forma considerável a meia-vida da antitrombina III. O tratamento com heparina durante a normalização da atividade da antitrombina do paciente aumenta o risco de hemorragia.

A administração concomitante de heparina deve ser cuidadosamente avaliada em pacientes com risco aumentado de hemorragia. Se a heparina for empregada, apenas uma dose baixa de heparina padrão deve ser usada (≤ 500 UI por hora). O efeito sobre os parâmetros de coagulação e a atividade da antitrombina III devem ser cuidadosamente monitorados.

Para que sejam evitados casos de incompatibilidade farmacêutica, **Kybernin® P** não deve ser misturado a outros medicamentos. Além disso, **Kybernin® P** não deve ser administrado na mesma via de infusão onde estiver se infundindo os seguintes fármacos: dopamina, dobutamida e furosemida.

Para administração por infusão, o uso de solução de albumina humana a 5% é apropriado como diluente. Para preparações de diluição até 1:5, pode-se utilizar também a solução de Ringer lactato, solução fisiológica, solução de glicose 5% ou poligelina.

Porém, o uso de amido hidroxietílico não é recomendado como diluente (por infusão), porque é observada uma perda de atividade da antitrombina III.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Kybernin® P deve ser conservado em temperatura entre 2 °C e 8 °C. Não deve ser congelado. O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação. A fim de prevenir uma contaminação microbiana o produto reconstituído deve ser utilizado imediatamente ou eventualmente em até 8 horas.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

A solução reconstituída é clara a levemente opalescente. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Não utilize soluções turvas ou com depósitos.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de Usar:

Sob condições estéreis, a substância seca deve ser completamente reconstituída dentro de 2 minutos, no diluente pré-aquecido à temperatura ambiente ou corporal. Gire o frasco suavemente para dissolver o liofilizado. Não agite vigorosamente. Uma solução clara a levemente opalescente é obtida. Não utilize soluções turvas ou com depósitos.

A solução reconstituída deve ser aplicada por injeção ou infusão intravenosa lenta (máximo de 4 mL/min). Qualquer porção não utilizada do frasco deve ser descartada.

Após a reconstituição a solução é estável por até 48 horas quando estocada à temperatura entre 20 °C e 25°C. A fim de prevenir uma contaminação microbiana o produto reconstituído deve ser utilizado imediatamente ou eventualmente em até 8 horas, uma vez que **Kybernin® P** não contém conservantes.

Posologia:

A dose e a duração da terapia de substituição dependem da gravidade da disfunção e da condição clínica do paciente. A quantidade a ser administrada e a frequência da administração devem ser sempre baseadas na eficácia clínica e na avaliação laboratorial de cada caso individualmente.

Uma unidade internacional (UI) de antitrombina III é equivalente à quantidade de antitrombina III presente em 1 mL de pool de plasma humano normal citratado. Esta concentração é referida como 100%. A administração de 1 UI de antitrombina III por quilo de peso eleva a atividade da antitrombina III em aproximadamente 1,5%.

A dose inicial é determinada pela seguinte fórmula:

Unidades necessárias = peso (kg) x (100 - atividade real da antitrombina III em %) x 2/3.

Inicialmente, a atividade da antitrombina III deve ser elevada para um nível alvo de 100% e depois deve ser mantida acima de 80% ao longo do curso de tratamento.

A dose deve ser determinada com base nas medidas de laboratório da atividade da antitrombina III. Isto deve ser realizado, pelo menos, duas vezes por dia até que o paciente esteja estabilizado e, depois, uma vez por dia e sempre imediatamente antes da próxima administração.

É importante lembrar sempre que a meia-vida da antitrombina III pode estar substancialmente diminuída em certas condições clínicas como na coagulação intravascular disseminada.

Para neonatos, lactentes e crianças administrar 40 - 60 UI de antitrombina III por quilo de peso por dia, dependendo do estado da coagulação. Se a condição clínica exigir, a dose pode ser aumentada para o máximo de 250 UI/kg/dia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações alérgicas ou anafiláticas (calafrios, dispneias, edema, hipertensão, hipotensão, erupção, vermelhidão, taquicardia) bem como reações comuns (dor no peito, febre, dor de cabeça, náuseas e vômito). Medidas terapêuticas dependem da natureza e gravidade dos efeitos colaterais (Veja o item 5. Advertências e Precauções).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Até o momento não são conhecidos sintomas de superdose com **Kybernin® P**.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº 1.0151.0115
Farm. Resp.: Ulisses Soares de Jesus
CRF – SP 67.021

Fabricado por: **CSL Behring GmbH**
Marburg – Alemanha
Importado por: **CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.**
Rua Olimpíadas, 134, 9º andar
CEP: 04551-000 São Paulo – SP
CNPJ 62.969.589/0001-98

Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC): 0800 600 88 10

USO RESTRITO A HOSPIITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

fr_25.09.2014



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
08/05/2014	0354977/14-1	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão inicial de texto de Bula – RDC 60/12	10/06/2013	0459760/13-5	7164 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICO S - (Alteração na AFE) de IMPORTADORA - RESPONSÁVEL TÉCNICO	10/04/2014	Dizeres legais	VP/VPS	Pó liófilo injetável + solução diluente 500 UI e 1000 UI
20/08/2014	0688498/14-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	11/06/2013	0462042/13-9	7162 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICO S – (Alteração de AFE) de IMPORTADORA do produto – ENDEREÇO DA SEDE.	21/07/2014	Dizeres legais	VP/VPS	Pó liófilo injetável + solução diluente 500 UI e 1000 UI
NA	NA	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	25/09/2014	0798687/14-4	7115 - Alteração na AFE/AE – Responsável Técnico (automático)	25/09/2014	Dizeres legais	VP/VPS	Pó liófilo injetável + solução diluente 500 UI e 1000 UI