



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

DISPOSICIÓN N° 9358

BUENOS AIRES,

18 AGO. 2016

Visto el Expediente N° 1-0047-0000-012338-12-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que en las actuaciones referidas en el VISTO la firma HEMISPHERX BIOPHARMA INC, representada en el país por G.P. PHARM S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional de la especialidad medicinal AMPLIGEN/RINTATOLIMOD, que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar no está autorizado para su consumo público en el mercado interno de ninguno de los países que integran el Anexo I del Decreto N° 150/92 (T.O. Decreto N° 177/93).

Que tampoco existen producto/s similar/es inscripto/s en la República Argentina, ni productos similar/es autorizado/s para su consumo público en por lo menos uno de los países que integran el Anexo I del Decreto N° 150/92 (T.O. Decreto N° 177/93).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley N° 16.463



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

DISPOSICIÓN N° 9358

y los Decretos Nros. 9763/64, 1890/92, 150/92 (T.O. Decreto 177/93) y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el artículo 5º del Decreto N° 150/92 (T.O. Decreto N° 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Gestión de Información Técnica.

Que se demuestra aptitud para el control de calidad del producto cuya inscripción en el REM se solicita, contando la firma solicitante con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos en la que informa que: a) El producto estudiado encuadra en la definición de especialidad medicinal contemplada por la norma legal vigente b) La información preclínica aportada se considera aceptable para los fines terapéuticos propuestos, c) El producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la normativa vigente.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (DERM) del Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que la especialidad medicinal que se pretende registrar solamente está indicada para el tratamiento de los pacientes severamente debilitados con síndrome de fatiga crónica (SFC) con diagnóstico de más de un año de duración.

Que en la evaluación citada la DERM informa que, tanto la indicación aludida, como la posología, vía de administración, condición de venta, y los



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

DISPOSICIÓN N°

9358

proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables, reuniendo el producto estudiado los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que respecto al parámetro de eficacia (beneficio clínico), la referida Dirección informa que en los ensayos de Fase I y Fase II efectuados mostraron una mejoría significativa en el síntoma primario de SFC/EM (la fatiga), lográndose aliviar la fatiga profunda, demostrado por una mejora significativa de la ET o KPS en cada ensayo controlado.

Que en los referidos estudios se brindó evidencia adicional de una mejora en la calidad de vida en las cohortes tratadas con rintatolimod al reducir las cantidades y frecuencia del uso de medicación necesaria para reducir los síntomas debilitantes del SFC/EM y la reducción de las admisiones hospitalarias de emergencia, así como la vitalidad medida por SF-36 y las mejoras del puntaje de ADL.

Que asimismo la Dirección aludida agrega que la cognición percibida fue una variable secundaria en el Estudio de Fase II, que demostró una mejora estadísticamente significativa en comparación con el placebo.

Que la DERM luego de analizar los antecedentes y evaluar la calidad, la eficacia y la seguridad del medicamento, concluye que presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, lo que avala su aprobación para la comercialización de la indicación propuesta.

Que no obstante ello, la DERM agrega que la firma HEMISPHERX BIOPHARMA INC, representada en el país por G.P. PHARM S.A. deberá cumplir con informes periódicos de seguridad cada seis meses durante el



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

DISPOSICIÓN N° 9358

primer año de la comercialización efectiva del fármaco y, posteriormente, cada vez que se modifique el coeficiente beneficio-riesgo, así la ANMAT podrá realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y de la eficacia obtenida a través de la administración de la especialidad medicinal en la población indicada y durante todo el ciclo de vida del medicamento.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que por expediente N° 1-47-7865-14-3 la firma HEMISPHERX BIOPHARMA INC, representada en el país por G.P. PHARM S.A. presentó el Plan de Gestión de Riesgo, aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.



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

DISPOSICIÓN N° 9358

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial AMPLIGEN y nombre/s genérico/s RINTATOLIMOD, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.5. por HEMISPHERX BIOPHARMA INC, representada en el país por G.P. PHARM S.A. con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º: Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.



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

DISPOSICIÓN N° 9358

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica correspondiente.

ARTICULO 6º: Establécese que la firma HEMISPHERX BIOPHARMA INC, representada en el país por G.P. PHARM S.A. deberá dar cumplimiento al Plan de Gestión de Riesgos aprobado por expediente N° 1-47-7865-14-3.

ARTICULO 7º: Hácese saber a la firma HEMISPHERX BIOPHARMA INC, representada en el país por G.P. PHARM S.A. que en caso de incumplimiento de lo dispuesto en el artículo 6º, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 8º: Hácese saber a la firma HEMISPHERX BIOPHARMA INC, representada en el país por G.P. PHARM S.A. que deberá presentar informes periódicos de seguridad cada seis meses durante el primer año de la comercialización efectiva del fármaco y, posteriormente, cada vez que se modifique el coeficiente beneficio-riesgo.

ARTICULO 9º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 10º: Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la



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

DISPOSICIÓN N° 9358

presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012338-12-1

DISPOSICIÓN N°: 9358

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

Nombre comercial: AMPLIGEN

Nombre/s genérico/s: RINTATOLIMOD

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: JUBILAN
HOLLISTER-STIER LABORATORIES, LLC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 3525 NORTH REGAL STREET,
SPOOKANE, WASHINGTON, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: IRALA 1575
CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición
se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: AMPLIGEN.

Clasificación ATC: LO3AX.

Indicación/es autorizada/s: LA SOLUCIÓN ESTERIL DE RINTATOLIMOD/
AMPLIGEN ESTÁ INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES
SEVERAMENTE DEBILITADOS CON SINDROME DE FATIGA CRÓNICA (SFC)
CON DIÁGNÓSTICO DE MÁS DE UN AÑO DE DURACIÓN.

Concentración/es: 200 MG de RINTATOLIMOD.

[Handwritten signature]



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

9 3 5 8

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: RINTATOLIMOD 200 MG. Excipientes: CLORURO DE SODIO 701.2 MG, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 80 ML, FOSFATO DISODICO HEPTAHIDRATO 180.16 MG, FOSFATO DE SODIO DIHIDROGENO MONOHIDRATO 17.6 MG, CLORURO DE MAGNESIO HEXAHIDRATADO 16.32 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: PERFUSION ENDOVENOSA.

Envase/s Primario/s: VIAL DE VIDRIO TIPO I CON TAPON DE CAUCHO BUTILO GRIS Y PRECINTO DE ALUMINIO.

Presentación: 2, 8, 32.

Contenido por unidad de venta: 1 VIAL.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: NO CONGELAR; desde: 2 °C. hasta: 8 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración integrante del Anexo I del Decreto N° 150/92: ESTADOS UNIDOS.

País de procedencia: ESTADOS UNIDOS

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: JUBILAN HOLLISTER-STIER LABORATORIES, LLC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 3525 NORTH REGAL STREET, SPOOKANE, WASHINGTON, ESTADOS UNIDOS.



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

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: IRALA 1575

CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN N°: 9358

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 9358

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO :

18 AGO. 2016 9358



**AMPLIGEN
RINTATOLIMOD**

Solución para infusión intravenosa

Industria Norteamericana

Venta Bajo Receta

Fórmula cuali y cuantitativa:

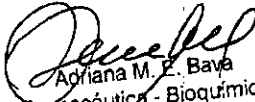
Cada vial contiene:

Rintatolimod	200 mg
Cloruro de sodio	701,20mg
Fosfato disódico heptahidrato	180,16 mg
Sodio di-hidrógenofosfato monohidrato	17,60mg
Cloruro de magnesio hexahidrato	16,32mg
Agua para inyectables	c.s. hasta 80 ml.

Principios activos:

Rintatolimod	200 mg
--------------	--------

AMPLIGEN® se presenta como un líquido claro. Es una solución estéril para infusión intravenosa que contiene, como ingrediente activo, ácido polirribocitidílico: polirriboinosínico (12:1) ácido uridílico, (también conocido como Poli I: poli C12U y más recientemente denominado como Rintatolimod, un ácido nucleico sintético de doble cadena (dsARN) con un sustituto químico que reduce la toxicidad.


Adriana M. E. Baya
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.



Acción terapéutica

Clasificación ATC: L03AX. Inmunoestimulante.

Estudios clínicos:

Ampligen se ha estudiado en ensayos clínicos que involucraron a más de 1.200 sujetos a través de diversas poblaciones, entre ellos, estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo y estudios abiertos. De ellos, 326 sujetos participaron en dos grandes estudios clínicos controlados con SFC en el que la edad media de los sujetos fue de 41 años, dos tercios fueron mujeres y un tercio hombres, 95% caucásicos y tuvieron 8,6 años de historia media de SFC antes de su primera infusión de Ampligen. Esto refleja la epidemiología social del SFC en la población general. En total, más de 100 pacientes SFC han recibido Ampligen durante un año o más tiempo. Un paciente tratado durante 170 semanas; 37 durante más de 104 semanas, y 9 sujetos se les administró 800 a 1200 mg de Ampligen por semana (hasta tres veces la dosis recomendada) durante 1 a 2 años.

Ampligen se administró a 737 sujetos (589 sujetos únicos) que sufren de síndrome de fatiga crónica gravemente debilitante. De ellos, 326 participaron en los estudios controlados con placebo AMP-502 y AMP-516. En total, más de 90.000 dosis intravenosas de Ampligen se han administrado a sujetos con SFC.

Resultados de los estudios AMP-502 y AMP-516

El estudio AMP-516 fue prospectivo, multicéntrico, doble ciego, con asignación aleatoria, controlado con placebo de grupos iguales paralelos, realizado en dos etapas diseñadas para comparar la seguridad y eficacia de AMPLIGEN vs placebo, en el tratamiento de aproximadamente 240 pacientes severamente discapacitados por el SFC. El estudio comprendió 76 semanas en total.


Evaluación al inicio del estudio: hasta 12 semanas

Etapa 1: 40 semanas

Etapa 2: estudio cruzado de 24 semanas

Etapa 1: los pacientes fueron estratificados por la duración del ejercicio en la cinta para caminar (<9 minutos contra >9 minutos) y designados al azar 1:1 para el tratamiento doble ciego. El tratamiento consistió en dos infusiones IV por semana del fármaco del estudio, ya sea placebo o AMPLIGEN 200 mg por infusión; durante 2 semanas seguidas por infusiones de 400 mg por infusión dos veces por semana hasta la semana 40.

Etapa 2: todos los pacientes que cumplieron la etapa 1 recibieron infusiones IV dos veces


Adriana M. E. Brva
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.

9358



por semana de AMPLIGEN abierto de 200 mg por infusión durante 2 semanas seguidas por infusiones de 400 mg por infusión dos veces por semana hasta la semana 24. En el doble ciego en la etapa 1 se mantuvo durante la etapa 2. Los pacientes se inscribieron en el estudio de hasta 74 semanas, lo que incluyó una evaluación al inicio del tratamiento que duraría no más de doce semanas.

Diagnóstico y criterios principales de admisión

Los adultos menores de 60 años que se adaptaron a la definición del caso de SFC desarrollado por el Centro de Control de Enfermedades en 1988 reunieron los requisitos para ser incluidos en el estudio AMP 516 si tenían una calidad de vida reducida según lo determinado por un puntaje KPS entre los 40 y los 60 puntos, y podían caminar durante al menos 20 segundos en una cinta de caminar. Quedaron excluidos los pacientes que podían caminar sobre una cinta para caminar durante más de 18 minutos.

Duración de la morbilidad

Utilizando los criterios del CDC (historial de SFC superior a los seis meses), los pacientes que participaron en el programa clínico de AMPLIGEN debían cumplir con criterios rigurosos para el diagnóstico que incluían una debilitación equiparable a un puntaje KPS de 60 o más bajo (en una clasificación de 1 a 100), lo que significa que, como máximo, estos pacientes cuidaban de sí mismos, pero no podían llevar a cabo actividades normales o realizar trabajo activo. Muchos tenían puntajes de KPS más bajos (que llegaban a los 20 puntos) y estaban postrados en cama o utilizaban sillas de ruedas. En el estudio AMP 516 del SFC, tanto los pacientes que recibieron AMPLIGEN como los que recibieron placebo tenían antecedentes de más de nueve años con síntomas idóneos para el diagnóstico del SFC.

Resultados de eficacia

AMP-516: El objetivo primario fue el cambio en la Tolerancia al ejercicio en la cinta caminadora (ETT) a las 40 semanas.

La Tabla siguiente muestra los cambios desde el inicio en ETT en la semana 40 del estudio AMP-516. La cohorte Ampligen mejoró 96 segundos ($p < 0,001$) en comparación con los 28 segundos para el grupo placebo ($p = 0,198$). Además, la diferencia en la mejora de ETT entre Ampligen y placebo fue significativa ($p = 0,047$).



Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.



Tabla 1: Cambio desde el inicio de la duración del ejercicio en cinta para caminar a la semana 40 (Población con intención de tratar)

	AMPLIGEN (N=100)	Placebo (N=108)	Valores P
Segundos desde el inicio			
Promedio	576	588	0,729 ¹
Cambio desde el inicio en la Semana 40 (segundos)			
Promedio	96	28	0,0488 ²
Mediana (Rango)			
valor P ³	0,0001	0,198	


¹ t de Student que compara los valores promedios en el inicio del tratamiento, entre los grupos de tratamiento.

² análisis de covarianza que compara el cambio promedio desde el inicio del tratamiento dentro de cada uno de los grupos de tratamiento con covarianza de la duración inicial en la cinta para caminar.

³ t de Student que compara si el cambio desde el inicio del tratamiento es igual a cero dentro de cada grupo de tratamiento.

sd= Desviación estándar

La distribución de frecuencias de la mejora de la tolerancia al ejercicio media basal en la semana 40 se resume en la Tabla 2. La proporción de sujetos en la población ITT con los cambios de la duración media de referencia ETT en la semana 40 de al menos el 25% y el de por lo menos el 50% fue mayor para los sujetos asignados al azar a Ampligen que el placebo, el 39% frente al 23% ($p = 0,013$) y 26% contra 14%, respectivamente ($p = 0,028$). También se observaron mejoras respecto a la media de duración de línea de base ETT en la población no-ITT que completo el estudio.


 Adriana M. E. Sava
 Farmacéutica - Bioquímica
 Directora Técnica y Apoderada
 GP Pharm S.A.

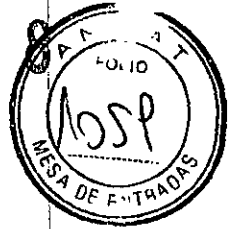


Tabla 2. Distribución de frecuencias de variación porcentual con respecto al promedio de duración de ejercicio de la cinta basal a la semana 40 (población con intención de tratar)

Mejora desde la duración inicial de la prueba de ejercicio en cinta para caminar	AMPLIGEN (N=100)	Placeb. o (N=108)	Valor P ¹
Basal, seg.	576	588	—
Al menos 25 %, n (%)	39 (39)	25 (23)	0,01
Al menos 50%, n (%)	26 (26)	15 (14)	0,03

Probabilidad de que exista una diferencia entre los grupos de tratamiento usando la prueba exacta de Fisher.

Un análisis de la distribución de frecuencias (Tabla 3) con respecto a la mejoría o empeoramiento de la ETT por > 25% en la población ITT muestra un efecto significativo de la eficacia Ampligen indicando que Ampligen no sólo mejoró una proporción significativa de los pacientes con SFC muy debilitados por lo menos el 25% , sino que también reduce el número de sujetos que se deterioraron por > 25% en la tolerancia al ejercicio en la semana 40 en comparación con el placebo.

Tabla 3: Número de pacientes (%) que experimentaron una mejoría $\geq 25\%$, de variación <25% y $\geq 25\%$ de Empeoramiento de ETT respecto del valor basal en la semana 40 (población ITT)

Cambio desde el basal	Tratamiento	peor	Sin cambios	Mejor	Valor de p
$\geq 25\%$	Ampligen n(%)	17 (17)	44 (44)	39 (39)	0.044
	Placebo n(%)	21(19)	62 (57)	25 (23)	

Adriana M. E. Bava
 Adriana M. E. Bava
 Farmacéutica - Bioquímica
 Directora Técnica y Apoderada
 GP Pharm S.A.

valores de probabilidad derivados de la prueba de Chi-cuadrado.



Objetivos secundarios

Cambio desde el inicio en concomitantes medicamentos utilizados para aliviar los síntomas del síndrome de fatiga crónica (AMP-516)

En la tabla 4 se resumen los cambios de uso inicial de medicamentos s concomitantes relacionados con el tratamiento sintomático del SFC al final del estudio para todos los pacientes que recibieron medicación concomitante en la población ITT. El uso de medicamentos concomitantes disminuyó desde el valor inicial para la mayoría de los sujetos en cada grupo de tratamiento, pero una mayor proporción de sujetos que recibieron Ampligen disminuyó el uso de medicamentos concomitantes que aquellos que recibieron placebo, 72% versus 56%, respectivamente ($p = 0.015$).

Tabla 4. Cambio del uso inicial medicamentos concomitantes relacionados con el síndrome de fatiga crónica al final del estudio

Direccion del cambio ¹	Numero (%) de pacientes		Valor de p^2
	Ampligen (n=94)	Placebo (n=106)	
Disminución	68 (72)	59 (56)	0.015
No disminución	26 (28)	47 (44)	

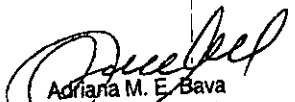
¹ Se calculó el cambio en el uso de medicación concomitante para cada sujeto que utilizó medicación concomitante restando el número de días que cada medicación concomitante fue tomada durante las últimas 4 semanas del estudio del número de días de cada medicación concomitante fue tomada durante los primeros 4 semanas del estudio.

² Chi-cuadrado.

Análisis secundario de los criterios de valoración secundarios

Como resultado del aumento de ETT en un 25 % o más en el 39 % de los pacientes tratados con Ampligen , algunas otras mejoras paralelas se produjeron en la calidad de vida de los pacientes con SFC , incluyendo la puntuación de rendimiento de Karnofsky (KPS) y las puntuaciones de vida (SF- 36)

El KPS es una evaluación global del estado funcional del paciente y es sensible a la intervención terapéutica eficaz en estados de enfermedad crónica , especialmente cuando el estado funcional del paciente disminuye en asociación con la debilitación severa (por


Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.



ejemplo , en pacientes con SIDA y diversas enfermedades neoplásicas) .

Las puntuaciones de vitalidad se analizaron desde la encuesta de salud SF-36 . El SF-36 es un instrumento autoadministrado que evalúa el bienestar subjetivo relacionado con nueve conceptos de salud . La subescala de interés en este estudio en relación con el nivel de ánimo y la energía es el Índice de Vitalidad, 4 artículos en la sección 9 de la encuesta tratan de la cantidad de tiempo en las cuatro últimas semanas que el sujeto se sentía lleno de energía , tenían una gran cantidad de energía , se sintió agotado, o se sentía cansado.

Hubo resultados de mejoras correspondientes en KPS y vitalidad en el subconjunto de la población ITT que recibieron Ampligen, los cuales experimentaron aumento clínicamente significativo en la duración del ETT (es decir, $\geq 25\%$ de aumento en la ETT de inicio hasta la semana 40) (tabla 5) .


Tabla5: Dicotomización de la Población ITT tratada con Ampligen Sobre la base de una mejoría clínica significativa en la semana 40 en la duración del ETT. Existe una mejora correspondiente en los puntos finales secundarios, KPS y Vitalidad

Objetivo Secundario	Dicotomizado por la mejora en el ETT			P
		<25% (n=61)	$\geq 25\%$ (n=39)	
KPS ^a	Basal	50	50	1.000
	Semana 40	50	60	0.005
	Cambio	0	10	0.039
Vitalidad ^b	Basal	9.84	9.49	N/A
	Semana 40	14.34	24.10	0.008
	Cambio	4.51	14.61	0.008

a.-mediana con valor de p basado en la prueba de Wilcoxon de dos muestras (a dos lados)

b.- media con valor de p basado en el modelo ANCOVA con línea de base como covariante

Con respecto a la variable secundaria KPS , en el estudio AMP- 516, el subconjunto de la población ITT que tuvo una respuesta clínica significativa del ETT ($\geq 25\%$ de aumento en la duración del ejercicio desde el inicio hasta la semana 40) también tuvo una mejora tanto médica como estadísticamente significativa en la mediana de KPS de 10 puntos, de


 Adriana M. E. Bava
 Farmacéutica - Bioquímica
 Directora Técnica y Apoderada
 GP Pharm S.A.

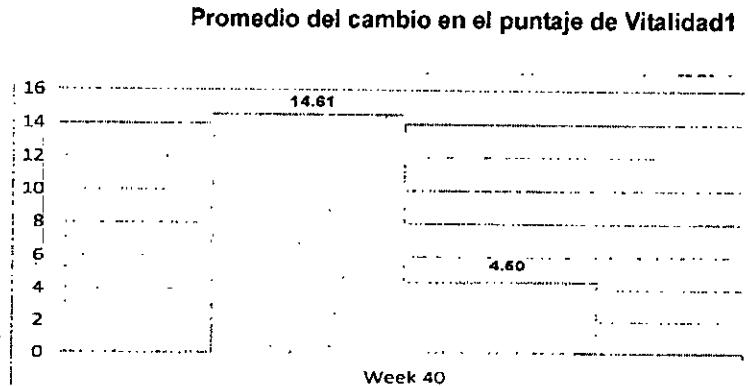


50 a 60 ($p = 0,005$) en comparación con el subgrupo de sujetos que tuvieron una mejoría $< 25\%$ en la ETT y tenían una mediana de cambio en KPS de 0 (cero) (basal inicial hasta la semana 40)

Además, este mismo subgrupo que tuvo una respuesta clínica ETT significativa de $\geq 25\%$ de aumento también aumentó el índice de vitalidad del SF-36 de 9,49 al inicio a 24,1 en la semana 40, una mejoría clínicamente significativa en comparación con el subgrupo de sujetos que tenían un aumento de $< 25\%$ en el ETT

Por lo tanto, una mejora $\geq 25\%$ en la duración ETT de inicio hasta la semana 40 también dio como resultado mejoras significativas en KPS y Vitalidad en el subconjunto de pacientes de la población ITT que tuvieron una respuesta ETT significativa en comparación con el subconjunto de la población ITT que tuvo $< 25\%$ de mejora en duración ETT. La mejora observada en la vitalidad 9,49-24,1 en el subconjunto $\geq 25\%$ respondedor ETT representa una respuesta clínica importante en comparación con el $< 25\%$ TET cohorte (Figura 1).


Figura 1. Puntaje de Vitalidad (SF-36). Se observa un aumento de más de 14 puntos de base de referencia para pacientes con Ampligen con una mejoría $\geq 25\%$ en la ETT en la Semana 40 (el cambio mínimo clínicamente significativo es cinco (población ITT))

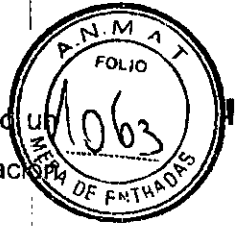


¹ promedio con un valor de p basado en el modelo de 1-factor ANOVA
MCID = Minimal Clinically Important Difference, Samsa et al. *Pharmacoeconomics* 1999

AMP-502: Objetivo primario fue el cambio en el KPS a la semana 24

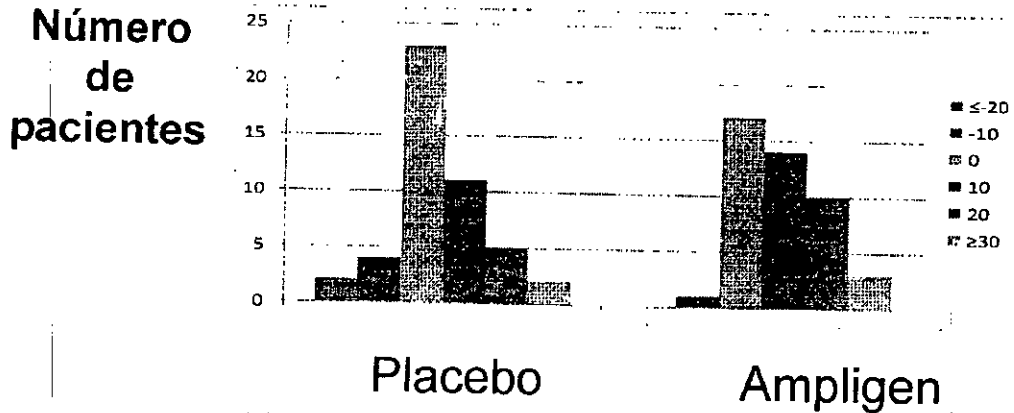
Como se muestra en la Figura 2, los cambios KPS desde el inicio hasta la semana 24 fueron significativamente mayores para los pacientes con Ampligen en comparación con el placebo ($p = 0,013$). Veintisiete pacientes recibieron Ampligen mejoraron KPS por 10 o


 Adriana M. E. Bava
 Farmacéutica Bioquímica
 Directora Técnica y Apoderada
 GP Pharm S.A.



más puntos en comparación con 18 pacientes que recibieron placebo. Además, sólo un paciente con Ampligen tuvo una disminución de KPS de 10 puntos o más, en comparación con los 6 pacientes tratados con placebo.

Figura 2. AMP-502: Cambio en el KPS desde el inicio hasta la semana 24. Población ITT)



* Prueba de tendencia de Cochran-Armitage

En la Tabla 6 se resumen los cambios del uso inicial de medicaciones concomitantes relacionados con SFC al final del estudio para todos los pacientes de la población ITT. Una mayor proporción de pacientes que recibieron Ampligen disminuyó sus medicamentos concomitantes que los sujetos que recibieron placebo, 58% frente a 32%, respectivamente (p = 0,013).

Tabla 6. Cambio del uso inicial de medicamentos concomitantes relacionados con el síndrome de fatiga crónica al final del estudio

Dirección del cambio ¹	Número (%) de pacientes		p ²
	Ampligen (n=45)	Placebo (n=47)	
Disminución	26 (58)	15 (32)	0.013
No disminución	19 (42)	32 (68)	

¹ Se calculó el cambio en el uso de medicación concomitante para cada sujeto que utiliza medicación concomitante restando el número de días de cada medicación concomitante que fue tomada durante las últimas 4 semanas del estudio del número de días de cada medicación concomitante fue tomada durante los

Asriana M. E. Bava
 Asriana M. E. Bava
 Farmacéutica Bioquímica
 Directora Técnica y Apoderada
 GP Pharm S.A.

primeros 4 semanas del estudio.

2Chi-cuadrado.

9358



Indicaciones:


La solución estéril AMPLIGEN® para infusión intravenosa sólo está indicado para el tratamiento de los pacientes severamente debilitados con síndrome de fatiga crónica (SFC) con diagnóstico de más de más de un año de duración.

Diagnóstico del síndrome de fatiga crónica

El síndrome de fatiga crónica, que se produce entre dos y cuatro veces más frecuentemente en mujeres que hombres y a menudo en personas de mediana edad, se caracteriza por la aparición de fatiga persistente, profunda e incapacitante, incluso fatiga severa posterior al esfuerzo y dolor. El SFC provoca la disfunción de casi todo el sistema de órganos del cuerpo y puede derivar en muerte prematura. Debido a que el complejo de síntomas del SFC puede parecerse al de otras enfermedades debilitantes como esclerosis múltiple (EM), lupus eritematoso sistémico o fibromialgia, antes de recetar AMPLIGEN debe llegarse a un diagnóstico definitivo de SFC. Las características que definen el SFC se resumen a continuación. Según los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention, de los Estados Unidos de Norteamérica; CDC*), los síntomas y sus consecuencias pueden resultar graves, variar de un paciente a otro y variar con el transcurso del tiempo en el mismo paciente.

El síndrome de fatiga crónica (SFC) es un trastorno debilitante y complejo caracterizado por fatiga intensa que no mejora con el reposo en cama y que puede empeorar con la actividad física o el ejercicio mental. Las personas con síndrome de fatiga crónica a menudo funcionan a un nivel sustancialmente más bajo de actividad de lo que eran capaces de antes de enfermar. La causa o causas del SFC no han sido identificados, y no existen pruebas diagnósticas específicas. Por lo tanto, un diagnóstico del CFS requiere tres criterios:

1. Fatiga crónica severa durante 6 o más meses consecutivos que no se relaciona con un esfuerzo en curso u otras condiciones médicas asociadas con la fatiga (estas otras condiciones tienen que ser descartados por un médico después de que se han realizado las pruebas diagnósticas)
2. La fatiga interfiere significativamente con las actividades diarias y el trabajo
3. El individuo tiene simultáneamente 4 o más de los 8 síntomas siguientes:
 - ^ malestar post-esfuerzo que dura más de 24 horas
 - ^ sueño no reparador


Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.



- ^ deterioro significativo de la memoria a corto plazo o concentración
- ^ dolor muscular
- ^ dolor en las articulaciones sin inflamación o enrojecimiento
- ^ dolores de cabeza de un nuevo tipo, patrón o severidad
- ^ sensibilidad de los ganglios linfáticos del cuello o la axila
- ^ dolor de garganta que es frecuente o recurrente


Estos síntomas deben haber persistido o recurrido durante 6 o más meses consecutivos de enfermedad y no pueden haber aparecido por primera vez antes de la fatiga.

Otros síntomas acompañantes de la SFC:

Si bien los síntomas siguientes no forman parte de la definición de caso SFC y no contribuyen al diagnóstico de SFC, algunos pacientes también pueden tener los siguientes síntomas adicionales:

- ^ dolor abdominal
- ^ intolerancia al alcohol
- ^ hinchazón
- ^ dolor de pecho
- ^ tos crónica
- ^ diarrea
- ^ mareos
- ^ sequedad en los ojos o en la boca
- ^ dolor de oídos
- ^ latido del corazón irregular
- ^ dolor en la mandíbula
- ^ rigidez matutina
- ^ náusea
- ^ sudores nocturnos
- ^ problemas psicológicos (depresión, irritabilidad, ansiedad, ataques de pánico)
- ^ falta de aliento
- ^ sensaciones en la piel, tales como hormigueo
- ^ pérdida de peso

*Los síntomas precedentes comprenden la actual definición más completa para el SFC. Los ensayos clínicos de AMPLIGEN estudiaron una forma más debilitante de este trastorno. El SFC debilitante grave como se estudia en el programa de desarrollo AMPLIGEN se define como pacientes que presentan por lo menos seis síntomas del SFC.


Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.


más dos criterios físicos, u ocho síntomas del SFC, con trastornos que persisten por más de un año y un estado funcional deteriorado que requiera al menos ocasionalmente asistencia de terceros y que no pueden desarrollar su actividad normalmente o realizar trabajos de manera activa.

Acción farmacológica:

Mecanismo de acción y farmacodinamia

Rintatolimod es un agonista específico TLR3, siendo una molécula de ARN de cadena doble que es reconocido por el receptor de patrón molecular endosómico asociado a patógenos (receptor de tipo Toll 3) en el compartimiento endosómico de las células de procesamiento de antígenos que se traduce en la activación del receptor y la señal transducción a través de la vía de NFκB. Posteriormente a la administración de Rintatolimod se produce tanto a nivel como sistémico la liberación de citoquinas y la regulación de las vías de respuesta inmune del huésped, incluyendo la inducción de interferón de tipo I. Rintatolimod funciona a través de la vía independiente MYD88 utilizando la molécula adaptadora TRIF. Como tal, Rintatolimod es un activador primario de un componente de la respuesta inmune innata. Rintatolimod sin embargo no se acopla a los sensores de dsRNA citoplásmicos y por lo tanto se diferencia de la actividad de poliC que actúa tanto a través de TLR3 y el receptor MDA5 intracitoplasmático. Esto puede explicar la toxicidad diferencial, y reflejar el más rápido metabolismo intracelular de Rintatolimod. Más aun, estudios realizados en pequeños fármacos basados en ARN de interferencia (SiARN) y fármacos microARN, que inducen el ARN de interferencia (ARNi) y están compuestos de pequeñas regiones de dsARN que son específicos de la secuencia, indican que el modo de acción de Rintatolimod difiere de aquél de los SiARN y MicroARN. Estos otros dsARN se procesan de manera diferente y contienen información de código genético, mientras que Rintatolimod no contiene código genético. A diferencia de Rintatolimod, los pequeños dsARN (19 a 23 nucleótidos) brindan especificidad para la regulación de la expresión genética postranscripcional. Si bien los SiARN median el silenciamiento de genes, Rintatolimod afecta la expresión genética en las respuestas del sistema inmune huésped y en el metabolismo energético.

El mecanismo de acción de Rintatolimod relacionado con la fisiopatología del SFC aún no está completamente definido. No obstante, puede que ciertos genes estén influenciados por Rintatolimod, incluso aquellos para las enzimas del metabolismo y los elementos de respuesta antiviral, así como también los moduladores inmunes. El proceso es iniciado por receptores de tipo Toll (TLR3) situados en el compartimiento endosómico de varias células que participan en el procesamiento de antígenos, incluyendo las células dendríticas. Los receptores de tipo Toll son los responsables, al menos en parte, de la especificidad de la respuesta del sistema inmune huésped. Cada subtipo de receptores de tipo Toll contiene aglutinaciones únicas para productos de patógenos y para microorganismos infecciosos. Varias proteínas y aglutinaciones peptídicas de los patógenos se entrelazan con los subtipos únicos de receptores de tipo Toll (de los cuales ya se han identificado once) que actúan como sensores (ya sea de manera intracelular o en las membranas celulares, según el tipo de célula). Ellos activan las cascadas de señales que regulan la expresión de un número de proteínas del sistema inmune huésped, tales como interferones de tipo 1 (y genes inducidos por interferones), citoquinas y sintetasas de óxido nítrico. El enlace de los dsARN como el Rintatolimod depende únicamente de la estructura de doble hélice de Rintatolimod y es independiente de la secuencia de aminoácidos de pares de base. Células locales que poseen TLR3 responden a la activación del receptor mediante la activación de múltiples respuestas


Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.Á.




inmunes innatas, por ejemplo, interferón de tipo 1, citocinas proinflamatorias, la inducción de la maduración de células dendríticas. La potencia de Rintatolimod puede ser medida por un atributo físico-químico llamado diámetro circular, que mide la cantidad exacta de doble cadena necesaria para activar el TLR3.

Aunque se desconoce el mecanismo de acción de Ampligen en el SFC, la actividad biológica de Ampligen implica la unión a TLR 3 y la modulación de la defensa del huésped a través de la expresión transitoria de múltiples genes y la modulación de las rutas metabólicas. La relación precisa con la patología del SFC está todavía por dilucidarse, sin embargo la activación intermitente de TLR3 por la administración de Rintatolimod dos veces por semana altera el equilibrio del metabolismo energético, medida por la capacidad de ejercicio en una cinta. La fatiga del SFC se asemeja a la fatiga asociada a la infección aguda y crónica, y se ha planteado la hipótesis de que la activación intermitente de la vía metabólica TLR3 asociada al agente patógeno por Rintatolimod modula este componente de la respuesta inmune innata de una manera que impacta favorablemente en los pacientes con SFC debilitante y severa.

Farmacocinética

Rintatolimod es un polímero compuesto de constituyentes completamente naturales del cuerpo humano. Rintatolimod comprende una sola cadena de polipurina (inosina) y una sola cadena de polipirimidina (citosina y uridina). Éstas se ensamblan en una estructura bicatenaria de ARN que se mantiene en condiciones fisiológicas mediante el enlace de hidrógeno "Watson-Crick" entre los pares de base de purina y pirimidina. La introducción de esta uridina de base a una proporción de 1:12 (U:C) en tracto de polipirimidina mantiene la estructura general de doble cadena, pero crea espacio de inestabilidad termodinámica que permite la rápida hidrólisis de Rintatolimod ($t_{1/2} \approx 35-40$ minutos) mediante nucleasas séricas a simples nucleósidos (sustancias naturales que siempre se hallan en células vivas) y son usados por las células para producir ácidos nucleicos normales. La media vida del componente activo de AMPLIGEN® (Rintatolimod) varía de 13 a 74 minutos en los humanos, con un promedio general de 37 minutos. Luego de dos días de tratamiento, los niveles de AMPLIGEN® podrían pasar inadvertidos en la sangre. En los estudios farmacocinéticos, los metabolitos de AMPLIGEN® hallados en suero humano se han caracterizado como cadenas de horquillas de polipurina y polipirimidina, muy reducida en tamaño en comparación con la molécula nativa y la bioactiva por encima de un tamaño de 50 pares de base. Estas cadenas se eliminan en cadenas de una longitud de menos de 50 pares de base y separadas por las nucleasas séricas a nucleósidos, los cuales ingresan en las reservas metabólicas y se reutilizan en la síntesis de otros ácidos nucleicos.


 Adriana M. E. Bava
 Farmacéutica Bioquímica
 Directora Técnica y Apoderada
 SP Pharm S.A.

9358



Posología/dosificación - Modo de administración

No almacene ni administre con bolsas de infusión o envases de cloruro de polivinilo (PVC).

Para tratar el SFC, AMPLIGEN® debe administrarse mediante una dosis intravenosa de 200 mg dos veces por semana durante las dos primeras semanas, seguida de 400 mg dos veces por semana. No se ha establecido la seguridad de dosis mayores en los estudios controlados. En los estudios clínicos se han producido reacciones a las infusiones. Además, los pacientes que padecen SFC tienen inestabilidad ortostática y sufren desmayos mucho más comúnmente que la población en general. Debe observarse a los pacientes durante las dos primeras semanas de las infusiones, hasta que esté seguro de que el proceso de infusión se tolera bien.

Duración de la infusión:

La primera dosis debe infundirse de manera intravenosa durante 60 ± 5 minutos; si se tolera bien, la segunda infusión debe administrarse durante 45 ± 5 minutos; si se tolera bien, las infusiones restantes deben administrarse durante 35 ± 5 minutos. Repita esta secuencia de duración de las infusiones siempre que se incremente la dosis. Si se manifiestan reacciones adversas del fármaco relacionadas con las infusiones, debe incrementarse la duración de las infusiones o disminuirse la dosis, hasta que las infusiones sean bien toleradas. Todas las infusiones intravenosas de AMPLIGEN® deben administrarse durante un período de al menos 30 minutos y la solución debe infundirse a temperatura ambiente.

Contraindicaciones:

AMPLIGEN® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a Rintatolimod o a algún otro componente de la fórmula.

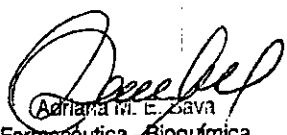
Advertencias:

Velocidad de la infusión

Las infusiones intravenosas deben administrarse durante un período de al menos 30 minutos (ver *Sección Dosis y Administración*).

Angioedema

El angioedema (hinchazón de la garganta, cabeza y cuello) puede producirse a causa de los medicamentos, especialmente en pacientes que tienen antecedentes de sensibilidad química múltiple. Si se produce angioedema, debe discontinuarse de inmediato la


Adriana M. E. Sava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.



administración de AMPLIGEN®. Se debe actuar con cautela al recetar AMPLIGEN® a pacientes que han tenido episodios anteriores de angioedema. Aquellos pacientes que estén tomando medicamentos asociados con los angioedemas (p. ej. inhibidores de la ACE [enzima convertidora de la angiotensina]) pueden ser más susceptibles, al igual que los pacientes que padecen de sensibilidad química múltiple y aquellos que toman diversos medicamentos para suprimir y controlar los síntomas del SFC.

Reacciones de Hipersensibilidad

Debe controlarse a los pacientes durante las primeras dosis de AMPLIGEN® para detectar si hay signos de reacción alérgica. Durante la infusión inicial de AMPLIGEN®, es posible que se produzcan episodios de reacción anafiláctica en los pacientes. La solución estéril AMPLIGEN® para infusiones intravenosas contiene rastros de proteína. En estudios clínicos controlados con SFC, el prurito ocurrió en el 20,4% de los pacientes con AMPLIGEN en comparación con el 13,4% de los pacientes con placebo. La aparición de la erupción fue comparable en los grupos activo y placebo.

Reacciones pseudo-gripales

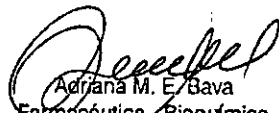
En los estudios controlados de SFC se produjeron episodios pseudo-gripales transitorios (incluso astenia o fatiga, fiebre, dolor de cabeza, faringitis, dolor articular, dolor muscular y náuseas) en mayor cantidad de pacientes tratados con AMPLIGEN® que en pacientes que recibieron placebo (44,4% frente a 30,5%, respectivamente).

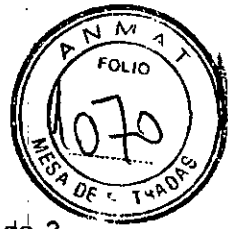
Conducción y operación de maquinarias

Los pacientes no deben conducir ni operar maquinarias durante al menos dos horas luego de cada infusión. Durante los estudios clínicos controlados, se han informado episodios de síncope y cuasi síncope inmediatamente después de las infusiones de AMPLIGEN®. En individuos con SFC se producen inestabilidad ortostática y desmayos.

Embarazo y lactancia

Embarazo: categoría D. AMPLIGEN no debe administrarse a una mujer si está embarazada o en período de lactancia pues puede causar potencial daño al feto si se lo utiliza durante el embarazo. Debe evaluarse a la mujer por el posible daño al feto. Estudios en animales demostraron que Rintatolimod produjo un efecto embriotóxico en conejos y ratas (en los conejos aumentó la reabsorción fetal y en las ratas disminuyó el tamaño de las crías, los neonatos viables y su supervivencia sin teratogenicidad de las crías que sobrevivieron). No existen ensayos adecuados ni bien controlados con AMPLIGEN® en mujeres embarazadas. Si una paciente queda embarazada o planea hacerlo mientras consume AMPLIGEN®, se le debe informar el daño potencial que puede sufrir el feto.


Adriana M. E. Bava
Farmacéutica/Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
LGP Pharm S.A.




Precauciones

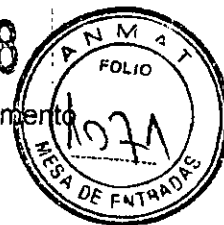
Función hepática:

Durante los estudios clínicos con AMPLIGEN se han reportado incrementos de más de 3 veces los valores normales de las pruebas funcionales hepáticas (ver *reacciones adversas, función hepática*). Se recomienda que se evalúen a los pacientes con pruebas de laboratorio de la función hepática, especialmente en paciente con antecedentes de patología hepática, antes y después de 2-3 semanas de iniciado el tratamiento con AMPLIGEN, para descartar anomalías preexistentes y valorar la función hepática durante el tratamiento con AMPLIGEN.

Estudios inmunológicos:

Se realizaron estudios parciales de citoquinas inflamatorias, niveles de interferón, y la activación del complemento para determinar los posibles efectos de las elevaciones en las citocinas y los interferones. Sobre la base de su capacidad para aumentar la función del sistema inmune, los receptores toll-like (TLRs) han sido implicados indirectamente en un número de enfermedades, incluyendo la aterosclerosis, la diabetes, el asma, la artritis reumatoide, y enfermedades autoinmunes. Los niveles de interferón y citoquinas inflamatorias se analizaron en un subconjunto de pacientes de los estudios AMP - 511 y AMP - 516. Los niveles de citoquinas basales variaron ampliamente de un paciente a otro, por lo que los análisis se realizaron sobre una base de cada paciente. No se encontraron patrones sustanciales de la modulación de los niveles de citocinas, aunque muchos pacientes tuvieron niveles elevados de IL-12p70 en la línea basal. Un estudio de marcadores de maduración de células dendríticas mostró que la infusión de Ampligen no afectó drásticamente el número de CD123 + DC, CD11 + DC, o monocitos. Además de estos hallazgos, se analizaron muestras de suero de los sujetos que participaron en el estudio AMP 516 para los marcadores de la respuesta inmune mejorada, la activación del complemento en cascada, y la autoinmunidad que podrían acompañar a la administración de Ampligen. Todos los sujetos tenían niveles de componentes de complemento, niveles de dsDNA Ab, y niveles de factor Rh dentro de los rangos de referencia de laboratorio basales y en la semana 40, con las siguientes dos excepciones. Uno de los pacientes presentó niveles elevados de componentes de complemento C3C en la línea basal que luego disminuyeron a la Semana 40, pero no a los valores normales. Otro paciente presentó un alto nivel normal del componente del complemento C4C en la línea basal que pasó a la semana 40 a un nivel fuera del rango de referencia de laboratorio. Ambos sujetos se encontraban en el grupo de tratamiento con Ampligen. Estos resultados clínicos hasta la


Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.



fecha no proporcionan evidencia de que el tratamiento con Ampligen conduce a un aumento de la activación del complemento o el desarrollo de la autoinmunidad.

Interacciones:

No se han estudiado de manera sistemática las interacciones medicamentosas con AMPLIGEN®.


Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

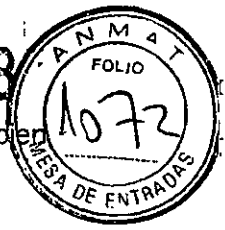
Algunos estudios en animales sugirieron que Rintatolimod puede tener un efecto embriotóxico en conejos y ratas en dosis por debajo de la dosis recomendada en humanos (aproximadamente de 3 a 6 mg/kg dos veces por semana). En los conejos se recogió evidencia del aumento de la reabsorción fetal y en las ratas se detectó una reducción en el tamaño de las crías, los neonatos viables y su supervivencia. La toxicidad en conejos hembra puede estar asociado con defectos de nacimiento en las crías por nacer. Sin embargo, se ha determinado que, entre las cuatros especies animales utilizadas para ensayos no clínicos (rata, conejo, perro y mono) y los humanos, el conejo es la especie más sensible a la toxicidad de Rintatolimod. Esta intolerancia puede indicar que la información obtenida de conejos posiblemente no sea útil para extrapolarla a humanos. Rintatolimod no tuvo actividad mutagenética en la prueba de Ames, el ensayo mutagenético de linfoma de ratón, la prueba citogenética *in vitro* de mamíferos, o el ensayo de micronúcleo en la médula ósea de ratón. Los estudios de toxicidad de largo plazo (26 semanas) en ratas y monos no revelaron señal alguna de riesgos carcinogénicos derivados de Rintatolimod. El procesamiento metabólico de la sustancia original en cadenas de nucleósidos (<50 pares de base) reutilizados como ácidos nucleicos naturales hacen poco posible la carcinogenicidad. La categoría de moduladores del sistema inmune huésped al cual pertenece Rintatolimod que involucra la activación de TLR3, tal como la cantidad de interferones, no ha demostrado evidencia independientemente de la carcinogenicidad y, de hecho, tiene actividad antitumoral, como ya lo corroboraron estudios anteriores de AMPLIGEN en pacientes con cáncer. AMPLIGEN se estudió originalmente por sus propiedades antitumorales, y se lo asoció con un aumento de la supervivencia en carcinoma de células renales y melanoma maligno. Se desconoce su capacidad para silenciar o suprimir la actividad funcional de todo gen supresor tumoral.

Embarazo

Embarazo categoría D (*consulte la Sección Advertencias*).

AMPLIGEN® no debe utilizarse durante el embarazo pues podría causar daño al feto. Se ha demostrado que AMPLIGEN® es embriotóxico en conejos y ratas, en dosis más bajas,


Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.



que el rango de dosis terapéuticas en los humanos. No existen estudios adecuados y bien controlados de AMPLIGEN® en mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si AMPLIGEN® se excreta en la leche humana. Dado que muchos fármacos se excretan en la leche humana y que existe el riesgo de que los niños en etapa de lactancia sufran reacciones adversas serias, debe indicarse a las madres discontinuar la lactancia antes de recibir AMPLIGEN®

Uso pediátrico

No se ha evaluado la seguridad ni efectividad en niños menores de 18 años.


Uso geriátrico

No se ha establecido la seguridad ni efectividad en pacientes de más de 65 años. A pesar de que en los estudios clínicos de AMPLIGEN® se incluyeron pacientes de hasta 65 años, la cantidad de pacientes en esta categoría etaria no fue suficiente como para determinar si aquellos individuos de 65 años o más responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes. En general, la selección de dosis de un paciente anciano debe ser cautelosa, normalmente, comenzando por el extremo inferior del rango de dosis, reflejando la función hepática, renal o cardíaca reducida y de una enfermedad concomitante u otra terapia con fármacos.

Trastornos cardiovasculares

Se realizó un estudio especial acerca de los cambios cardiovasculares entre los pacientes que recibieron AMPLIGEN® el cual no reveló un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares (Stouch et al, 2010). Los pacientes en los estudios clínicos controlados han experimentado arritmias, particularmente taquicardias; no obstante, las arritmias ocurrieron más frecuentemente en el grupo de placebo de los estudios controlados. Las anomalías cardíacas son más frecuentes en los pacientes con SFC que en la población en general.

Las anomalías cardíacas no se consideraron en relación con el fármaco del estudio y no requirieron intervenciones terapéuticas ni discontinuación de la medicación del estudio. Mas aun, después de 40 semanas de tratamiento, los pacientes tratados con placebo tuvieron una prolongación del QT mientras que los ECG de los pacientes tratados con Ampligen mostraron una reducción significativa (5 ms) de la prolongación del intervalo QT. Estos efectos han sido atribuidos a un efecto beneficioso del Ampligen sobre las complicaciones cardiovasculares del SFC y además a una reducción en el consumo de medicamentos concomitantes que prolongan el intervalo QT en los pacientes con SFC.


Adriana M. E. Bava
Farmacéutica Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.

Reacciones adversas

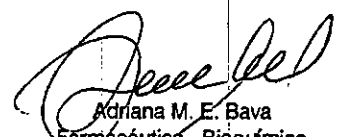
9358



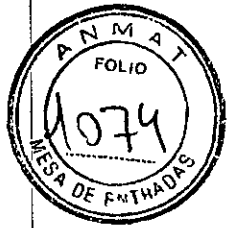
Reacciones adversas comunes

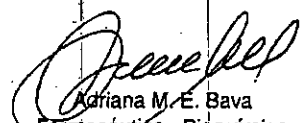
Las reacciones adversas más frecuentes observadas en los ensayos clínicos controlados que ocurrieron con al menos un 5% de diferencia entre Ampligen y placebo fue de síndrome gripal. La mayoría de los síntomas de gripe reportados en estudios clínicos controlados fueron leves y moderados (98% Ampligen vs 92,5% placebo). El porcentaje de los síntomas de la gripe informados como serios fue de 11% (Ampligen) vs 7,5% (placebo).

Tabla 7. Resumen de todos los pacientes con algún evento adverso con al menos un 5% de diferencia entre Ampligen y Placebo. Estudios pivotaes AMP-502 y AMP-516.

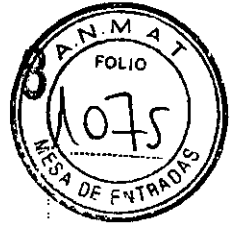

Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.

9358





Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.

935

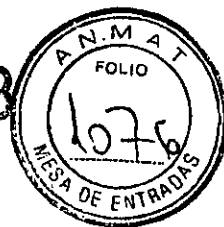


Pacientes con cualquier evento adverso		Ampligen 161 (99.4 %)	Placebo 160 (97.6 %)
Evento adverso	% diferencia		
síndrome gripal	13.9	72 (44.4 %)	50 (30.5 %)
cefalea	12.8	74 (45.7 %)	54 (32.9 %)
temblor	9.4	27 (16.7 %)	12 (7.3 %)
fiebre	8.2	33 (20.4 %)	20 (12.2 %)
vasodilatación	7.6	27 (16.7 %)	15 (9.1 %)
dolor	7.3	75 (46.3 %)	64 (39.0 %)
reacción en el sitio de inyección	7.1	50 (30.9 %)	39 (23.8 %)
prurito	7.0	33 (20.4 %)	22 (13.4 %)
diarrea	6.3	36 (22.2 %)	26 (15.9 %)
sincope	6.2	13 (8.0 %)	3 (1.8 %)
trastornos auditivos	5.7	22 (13.6 %)	13 (7.9 %)
náusea	5.4	67 (41.4 %)	59 (36.0 %)
migraña	-5.3	16 (9.9 %)	25 (15.2 %)
alopecia	-5.4	6 (3.7 %)	15 (9.1 %)


 Adriana M. E. Bava
 Farmacéutica - Bioquímica
 Directora Técnica y Apoderada
 GP Pharm S.A.

% pacientes con Ampligen menos % pacientes con placebo

9358



Reacciones adversas que derivaron en la discontinuación

En estudios de SFC controlados, el 3,1% de los pacientes tratados con Ampligen y el 3,0% de los pacientes tratados con placebo suspendieron los estudios debido a una reacción adversa.


Eventos adversos serios

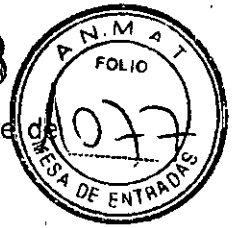
Durante el programa clínico del SFC, se produjeron dos muertes en pacientes que consumían AMPLIGEN®: una por suicidio y otra por una enfermedad respiratoria, las cuales no se consideraron relacionadas con el estudio o la medicación. En el paciente que falleció de insuficiencia respiratoria aguda asociada con neumonía, enfermedad pulmonar fibrótica severa, embolia pulmonar severa y coagulopatía, la enfermedad respiratoria ocurrió luego de que su médico personal le administrara warfarina. El suicidio (en el estudio AMP-516C) se relacionó con un episodio de violencia callejero en un paciente con una historia previa al estudio que incluía ira en la calle y comportamiento violento. Otro suicidio se produjo una vez terminado el período de estudio en un paciente que había finalizado el estudio AMP-509 en Europa y fue admitido en un programa de rehabilitación de las drogas para tratar su adicción a los medicamentos para el dolor. Esta persona abandonó el centro de adicciones en contra de las instrucciones de los médicos y luego se suicidó. Los estudios clínicos controlados con Ampligen no revelaron ningún aumento del riesgo de suicidio en comparación con placebo. Según un estudio reciente de la mortalidad, el SFC aumenta el riesgo de una persona de muerte prematura por suicidio, insuficiencia cardíaca, cáncer y las complicaciones del síndrome de fatiga crónica.

En los estudios controlados, no hubo diferencia significativa entre los grupos de placebo y Ampligen en pacientes que informaron eventos adversos serios (22 pacientes en ambos grupos). Además, no hubo diferencia significativa entre los grupos de placebo y Ampligen en la relación de los eventos adversos serios y las drogas en estudio.

Reacciones locales en la piel

Se informó una reacción local en la piel severa e inesperada por la extravasación de AMPLIGEN® en el lugar de la infusión en el dorso de la mano izquierda en uno de los pacientes con SFC que padecían el síndrome de sabañón preexistente, un trastorno inflamatorio poco común de los vasos sanguíneos. Durante un período de 5,5 horas posterior a la infusión, este paciente experimentó una hinchazón progresiva en su mano y brazo, al punto de no poder mover los dedos. Se realizó una limitada fasciotomía de la mano


Adriano M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.



(un procedimiento de descompresión quirúrgica), que produjo una mejora subsiguiente de los síntomas y la recuperación total.

Función hepática

Se observaron incrementos más de tres veces el límite superior de la normalidad en las pruebas de función hepática, TGO y TGP, en 7,4% de los pacientes con AMPLIGEN y el 1,8% de los pacientes tratados con placebo, que habitualmente se resolvieron con la suspensión momentánea del tratamiento y que al reanudarse con una dosis reducida del 50% raramente produjo la retirada del estudio.

Sobredosificación

No se han informado casos de sobredosis agudas por la infusión intravenosa en humanos de AMPLIGEN. No se recomiendan dosis por encima de los 400 mg dos veces por semana.

En los estudios pre-clínicos sobredosis de hasta 100 mg / kg fueron toleradas de manera diferente en las distintas especies, siendo los primates los que mejor la toleraron. La administración de dos veces por semana de Ampligen para el mono *Cynomolgus* por vía intravenosa a dosis de 18 y 36 mg / kg de peso corporal se asoció clínicamente con una ligera reducción del aumento del peso corporal, ligera reducción de la presión arterial alrededor de 2 horas después de la inyección, disminución de los parámetros de glóbulos rojos y aumento del recuento de serie blanca (sin que ningún subconjunto se vea influido), aumento de tiempo de tromboplastina parcial activada y disminución de los niveles de fosfatasa alcalina y albúmina. Además con la dosis de 36 mg / kg se produjeron vómitos durante todo el período de tratamiento, cambios en la piel y alrededor del sitio de inyección y evidencia de aumento de peso del bazo. Microscópicamente, en las dosis de 18 y 36 mg / kg hubo hipertrofia e hiperplasia con un aumento de la actividad tiroidea (que fue confirmado por el aumento de los niveles de hormona de la tiroides), una estimulación generalizada de la mielopoyesis y un aumento localizado en la melanina en el sitio de la inyección.


Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 962-6666/2247.

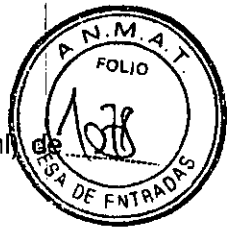
Hospital A. Posadas: (01) 654-6648/658-7777.

Presentaciones:

La solución estéril AMPLIGEN® para infusiones intravenosas se dispensa en viales


Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.

9358



descartables de 100 ml, cada uno con 200 mg de Rintatolimod en 80 ml (2,5 mg/ml) de solución estéril.

Envases conteniendo 2 viales, 8 viales y 32 viales, este ultimo de Uso Hospitalario.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Almacenar por en heladera entre 2 y 8° C. No congelar. No agitar antes de usar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado N°

DIRECTOR TECNICO:

Adriana Bava. Farmacéutica

Fabricado por:

Jubilant Hollister Stier Laboratories LLC

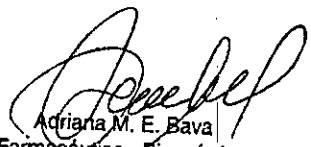
3525b North Regal St, Spokane, WA 99207, USA

Teléfono: 01-509-489-5656

Importado y distribuido por:

G.P. PHARM S.A, Panamá 2121, Martinez, Prov. de Buenos Aires, como representante de la firma Hemispherx Biopharma, Inc. Teléfono: +54-11-5194-8000

Fecha de la última revisión:


Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.

9 3 5 8



AMPLIGEN

Proyecto de rótulo

Industria Norteamericana

Contenido por unidad de venta : 2 viales*

Venta bajo Receta

AMPLIGEN

RINTATOLIMOD

Solución inyectable para infusión intravenosa

FÓRMULA:

Cada vial contiene:

Rintatolimod..... 200 mg

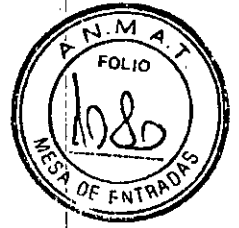
Excipientes:

Cloruro de sodio	701,20mg
Fosfato disódico heptahidrato	180,16 mg
Sodio di-hidrógenofosfato monohidrato	17,60mg
Cloruro de magnesio hexahidrato	16,32mg
Agua para inyectables	c.s. hasta 80 ml.

Posología: Ver prospecto adjunto

Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.

9358



MODO DE CONSERVACIÓN

Almacenar en heladera entre 2 y 8° C. No congelar. No agitar antes de usar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Lote N°:

Vencimiento:

Dirección Técnica: Adriana Bava – Farmacéutica


Fabricado por:

Jubilant Hollister Stier Laboratories LLC
3525b North Regal St, Spokane, WA 99207, USA
Teléfono: 01-509-489-5656

Importado y distribuido por:

G.P. PHARM S.A, Panamá 2121, Martinez, Prov. de Buenos Aires, como representante de la firma Hemispherx Biopharma, Inc. Telefono: +54-11-5194-8000

*: texto similar para envases conteniendo 8 viales


(Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.

9358



AMPLIGEN®
RINTATOLIMOD

Información para el paciente y guía para la medicación

Lea a esta guía antes de empezar el tratamiento con AMPLIGEN.

ANTE CUALQUIER DUDA, CONSULTE A SU MEDICO.

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO:

AMPLIGEN debe ser administrado por vía intravenosa (IV) por un profesional médico capacitado a pacientes diagnosticados con Síndrome de fatiga crónica (SFC). Se desconoce la causa del SFC. Puede tener más de una causa. AMPLIGEN no puede curar la enfermedad, aunque el 67% de los sujetos en estudios clínicos tuvieron una importante mejora al ser tratados con AMPLIGEN

- **Riesgo durante el embarazo:** si queda embarazada o está planeando un embarazo, debe discutir con su médico la interrupción del tratamiento con AMPLIGEN. AMPLIGEN puede inducir la pérdida del embarazo.
- **Reacciones alérgicas:** algunos pacientes (especialmente aquellos con alergias a medicamentos y otras sustancias) y especialmente después de las primeras dosis, han tenido reacciones alérgicas severas y dificultad para respirar. Estas reacciones pueden ocurrir rápidamente. Otras reacciones menos severas pueden ser: erupción cutánea, picazón, hinchazón de la piel y enrojecimiento de la cara. Si se produce alguna de estos síntomas, debe llamar a su médico.
- **Problemas del sitio de inyección.** La administración de AMPLIGEN puede causar enrojecimiento, dolor o hinchazón en el lugar donde la droga se ha aplicado. Si usted siente que en el sitio de donde se ha inyectado su medicación hay pérdidas, o siente dolor o se inflama, usted debe llamar a su médico.
- **Reacciones similares a la gripe:** AMPLIGEN puede causar en algunos pacientes una reacción similar a la gripe que se asemeja a los síntomas de la enfermedad. Esto normalmente ocurre al inicio del tratamiento y mejora durante el tratamiento continuado. Llame a su médico si usted está teniendo estos síntomas

- 1 -

Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.



- **Función hepática:** Se observaron incrementos más de tres veces el límite superior de la normalidad en las pruebas de función hepática en menos del 10 % de los pacientes con AMPLIGEN. Estos valores regresaron a la normalidad con la suspensión momentánea del tratamiento. **Su médico le indicará pruebas funcionales hepáticas antes y durante los primeros meses del tratamiento con AMPLIGEN.**

ANTES DE USAR AMPLIGEN, USTED DEBE SABER QUE:

Reacciones alérgicas

AMPLIGEN no debe utilizarse si usted es hipersensible o alérgica a cualquiera de los componentes de la formulación. AMPLIGEN contiene partes de proteínas que podría producir una reacción alérgica. Se han reportado erupciones leves.

Embarazo

Pídale asesoramiento a su médico o farmacéutico antes de administrarse cualquier medicamento. Hasta que se disponga de más información, **AMPLIGEN no debe darse a las mujeres embarazadas.**

Lactancia materna

Pídale asesoramiento a su médico o farmacéutico antes de administrarse cualquier medicamento. No se sabe si AMPLIGEN es excretado en leche humana. Por lo tanto, se deberá instruir a las madres que deberán discontinuar la lactancia antes de recibir AMPLIGEN.

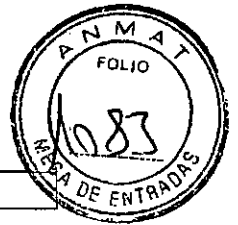
Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas

Los pacientes que son tratados con AMPLIGEN no deben conducir ni operar maquinaria durante varias horas después de cada infusión. Se han reportado episodios de síncope o casi síncope inmediatamente después de infusiones en pacientes tratados con AMPLIGEN durante los estudios clínicos controlados. Además, los pacientes con SFC sufren de hipotensión ortostática y desmayos.

Interacciones con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier

9358



otro medicamento

¿Qué es AMPLIGEN?

La molécula de AMPLIGEN tiene la forma de una doble hélice y está compuesto de componentes bioquímicos naturales que actúan sobre el sistema inmunológico imitando a las partículas y toxinas producidas por virus. Esto dispara las defensas naturales de su cuerpo que frente organismos patógenos. Los estudios clínicos han demostrado que AMPLIGEN aumenta las posibilidades de que los pacientes tengan más energía, reduce los síntomas y el consumo de medicamentos que usualmente consumen los pacientes para el control de síntomas y hace que los pacientes sean menos dependiente de los cuidadores en el desempeño de sus actividades diarias.

Antes de ser tratado con AMPLIGEN, el SFC debe ser cuidadosamente diagnosticado por su médico. La fatiga en el SFC no es cansancio normal, sino que es un cansancio extremo, una fatiga incapacitante que ha durado por lo menos 6 meses. El cansancio del SFC no es el resultado de un esfuerzo continuo, no se alivia con reposo y hace que sus actividades diarias sean difíciles o imposibles.

¿Cómo se utiliza AMPLIGEN?

Dosis

AMPLIGEN debe administrarse a una dosis de 200 mg dos veces por semana durante las primeras dos semanas, y luego 400 mg dos veces por semana. Esta dosificación ofrece una óptima tolerancia del paciente y permite un inicio gradual del paciente al tratamiento.

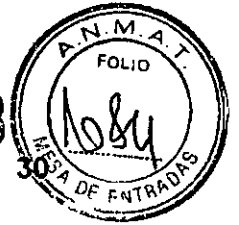
Procedimiento del aumento de la dosis

- la primera dosis de infusión AMPLIGEN deberá darse en 60 minutos;
- Si es bien tolerado, la próxima infusión (segunda dosis) deberá darse en 45 minutos;
- Si es bien tolerado, todas las infusiones restantes deberán darse en 35 minutos.
- Repita esta secuencia de infusión cada vez que se aumente la dosis. Si se producen efectos secundarios relacionados con la infusión, la duración de las infusiones no deberá ser disminuida hasta que sea bien toleradas. **Las infusiones de AMPLIGEN no**

- 3 -

Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
QP Pharm S.A.

9358



deben ser administradas en menos de un periodo de 30 minutos.

Sobredosis

- No se ha informado de sobredosis aguda por la infusión intravenosa. Si se produce la sobredosis, los riñones, el hígado y la composición de la sangre deben vigilarse cuidadosamente.


Posibles efectos secundarios

Como todos los medicamentos, la administración de AMPLIGEN puede acompañarse de efectos secundarios. Los efectos secundarios más comunes son escalofríos, palpitations y sudoración. Eventos transitorios de síntomas similares a la gripe (incluida la astenia (cansancio), fiebre, dolor de cabeza, faringitis, artralgia, mialgia y náuseas) ocurrieron más en los pacientes tratados con AMPLIGEN que en los pacientes tratados con placebo durante las primeras 10 dosis de tratamiento en estudios controlados, al igual que los trastornos gastrointestinales, el edema periférico, la ansiedad, la confusión y el síncope.

Ocasionalmente (4-6% de sujetos tratados con AMPLIGEN y 1-4% de sujetos tratados con placebo) una reacción inicial transitoria a AMPLIGEN estuvo acompañada por opresión en el pecho y dificultad para respirar. Estas reacciones fueron controladas mediante la reducción de la velocidad y la dosis de la infusión. En los estudios clínicos se ha utilizado un antihistaminico (difenhidramina clorhidrato) para controlar y reducir estas reacciones. Si nota cualquier efecto secundario no mencionado en este folleto, debe informar a su médico o farmacéutico.

¿Cómo se debe conservar AMPLIGEN?

- **Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.**
- **Conservar en la heladera a 2 °-8 °**
- **No congelar**
- **No agitar**
- **No conserve o use AMPLIGEN en contenedores de plástico de PVC.**
- **No utilice AMPLIGEN después de la fecha de caducidad que se indica en el envase y la etiqueta.** Los dos primeros dígitos indican el mes y los dos últimos dígitos el año de caducidad. La fecha de caducidad es siempre el primer día del mes. Debe descartarse los restos del contenido de los envases de AMPLIGEN que no hayan sido utilizados dentro de las ocho horas después de haberlos retirado de la heladera.


Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.

9358



¿Cómo se presenta y cuáles son los ingredientes de AMPLIGEN?

Ingredientes activos: AMPLIGEN se presenta como una solución para infusión en 80 ml, que contiene 200 mg de Rintatolimod a una concentración de 2,5 mg / ml. Se administra únicamente por infusión intravenosa.

Ingredientes inactivos o excipientes: cloruro de sodio, sodio dihidrógeno fosfato monohidrato, fosfato disódico heptahidrato, cloruro de magnesio hexahidrato y agua para inyectables.

Más información

Esta guía resume la información más importante sobre AMPLIGEN. Si desea obtener más información, hable con su médico. Usted puede pedir más información fue escrita para profesionales de la salud de AMPLIGEN a su médico que. Para cualquier información sobre AMPLIGEN, comuníquese al +54-11-5194-8000.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado N°

DIRECTOR TECNICO:

Adriana Bava. Farmacéutica

Fabricado por:

Jubilant Hollister Stier Laboratories LLC


3525b North Regal St, Spokane, WA 99207, USA

Teléfono: 01-509-489-5656

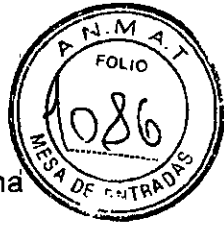
Importado y distribuido por:

G.P. PHARM S.A, Panamá 2121, Martínez, Prov. de Buenos Aires, como representante de la firma Hemispherx Biopharma, Inc. Teléfono: +54-11-5194-8000

"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas".


Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.

9358



"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Fecha de la última revisión:

Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.

9358



Proyecto de rótulo

Industria Norteamericana

Contenido por unidad de venta : 32 viales

Venta bajo Receta

AMPLIGEN

RINTATOLIMOD

Solución inyectable para infusión intravenosa

FÓRMULA:

Cada vial contiene:

Rintatolimod..... 200 mg

Excipientes:

Cloruro de sodio

701,20 mg

Fosfato disódico heptahidrato

180,16 mg

Sodio di-hidrógenofosfato monohidrato

17,60 mg

Cloruro de magnesio hexahidrato

16,32 mg

Agua para inyectables

c.s. hasta 80 ml.

Posología: Ver prospecto adjunto

MODO DE CONSERVACIÓN


Almacenar en heladera entre 2 y 8° C. No congelar. No agitar antes de usar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Lote N°:


Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.

9358



Vencimiento:

Dirección Técnica: Adriana Bava – Farmacéutica

Fabricado por:

Jubilant Hollister Stier Laboratories LLC


3525b North Regal St, Spokane, WA 99207, USA

Teléfono: 01-509-489-5656

Importado y distribuido por:

G.P. PHARM S.A, Panamá 2121, Martínez, Prov. de Buenos Aires, como representante de la firma Hemispherx Biopharma, Inc. Telefono: +54-11-5194-8000

HOSPITALARIO


Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº 1-0047-0000-012338-12-1

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **9358**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.5 por HEMISPHERX BIOPHARMA INC, representada en el país por G.P. PHARM S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: AMPLIGEN

Nombre/s genérico/s: RINTATOLIMOD

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: JUBILAN HOLLISTER-STIER LABORATORIES, LLC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 3525 NORTH REGAL STREET, SPOKANE, WASHINGTON, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: IRALA 1575 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

H



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

Clasificación ATC: LO3AX.

Vía/s de administración: PERFUSION ENDOVENOSA.

Indicación/es autorizada/s: LA SOLUCIÓN ESTERIL DE RINTATOLÍMOD/
AMPLIGEN ESTÁ INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES
SEVERAMENTE DEBILITADOS CON SINDROME DE FATIGA CRÓNICA (SFC)
CON DIÁGNÓSTICO DE MÁS DE UN AÑO DE DURACIÓN.

Concentración/es: 200 MG de RINTATOLIMOD.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: RINTATOLIMOD 200 MG. Excipientes: CLORURO DE SODIO
701.2 MG, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 80 ML, FOSFATO DISODICO
HEPTAHIDRATO 180.16 MG, FOSFATO DE SODIO DIHIDROGENO
MONOHIDRATO 17.6 MG, CLORURO DE MAGNESIO HEXAHIDRATADO 16.32
MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Envase/s Primario/s: VIAL DE VIDRIO TIPO I CON TAPON DE CAUCHO
BUTILO GRIS Y PRECINTO DE ALUMINIO.

Presentación: 2, 8, 32.

Contenido por unidad de venta: 1 VIAL.

Período de vida Útil: 24 meses

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración: ESTADOS UNIDOS

País de procedencia: ESTADOS UNIDOS

H



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

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: JUBILAN
HOLLISTER-STIER LABORATORIES, LLC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 3525 NORTH REGAL STREET,
SPOOKANE, WASHINGTON, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: IRALA 1575
CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a HEMISPHERX BIOPHARMA INC, representada en el país por
G.P. PHARM S.A. el Certificado N° **58075**, en la Ciudad de Buenos Aires,
a los _____ días del mes de **18 AGO. 2016** de _____, siendo su
vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

9 3 5 8


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.