



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

**DISPOSICIÓN Nº 44731**

**BUENOS AIRES, 31 JUL 2012**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-023220-10-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., en representación de KAMADA LTD. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos.*  
**A.N.M.A.7.**

**DISPOSICIÓN N° 4473**

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos (DEM), en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que informa la mencionada Dirección que el producto cuya autorización se solicita, denominado GLASSIA / INHIBIDOR DE ALFA 1 - PROTEINASA ACTIVO, es un inhibidor de la enzima alfa 1 proteinasa elaborada a partir de plasma humano que se administra por perfusión endovenosa, una vez por semana, cuyas indicaciones y demás datos identificatorios se especifican en los Anexos I y III de la presente disposición.

Que agrega la DEM, que el mencionado producto, fue autorizado por la autoridad sanitaria de Israel como producto farmacéutico bajo el certificado N° 146603320800 con fecha 31-08- 2011.

Que indica la mencionada Dirección, que existen estudios que avalan el beneficio vs el riesgo del Inhibidor de la Alfa- 1 Proteinasa Humana.

151



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos.*  
*A.N.M.A. 7.*

DISPOSICIÓN N° **4473**

Que en este sentido - agrega - se realizaron dos estudios de fase II y III aleatorizados doble ciego que incluyeron 68 pacientes en total, con cruzamiento parcial, cuyos objetivos fueron demostrar si los niveles mínimos de alfa 1-PI antigénica no era inferior a  $11\mu\text{M}$  (57 mg/dl) y comparar los niveles mínimos de alfa 1-PI durante 6 perfusiones.

Que los niveles séricos mínimos se incrementaron sustancialmente en todos los sujetos hacia la semana 2 y fueron comparativamente estables durante la semana 7 a 12 sobre los niveles encontrados al inicio.

Que continúa explicando, que los niveles mínimos de alfa 1-PI se incrementaron en todos los sujetos durante la semana 7 a 12; un subgrupo de pacientes (7) fue sometido al lavado bronco- alveolar (LBA) y se demostró que tenían niveles aumentados de alfa 1 -PI antigénicos y complejo alfa 1- PI-elastasa de neutrófilos en el fluido de revestimiento epitelial en la semana 10 a 12 por encima de los niveles encontrados al inicio, demostrando la capacidad del fármaco para alcanzar el pulmón.

Que finalmente indica la DEM, que el producto se encuentra aprobado tanto en Israel como en Estados Unidos, teniendo en cuenta que los beneficios superan a los riesgos.



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos.  
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° **4473**

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 la Dirección 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 1490/92 y 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR 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 GLASSIA y nombre/s genérico/s INHIBIDOR DE ALFA 1

U



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos.*  
**A.N.M.A.7.**

DISPOSICIÓN Nº

**4473**

-PROTEINASA ACTIVO, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., en representación de KAMADA LTD, 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 Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

5  
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 inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° **4473**

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribese 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 presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-023220-10-5

DISPOSICIÓN N°:

**4473**

Dr. OTTO A. ÖRSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos.  
A.N.M.A.7.*

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD  
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

**4473**

Nombre comercial: GLASSIA.

Nombre/s genérico/s: INHIBIDOR DE ALFA 1 -PROTEINASA ACTIVO.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: KAMADA LTD.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: BEIT KAMA, MP NEGEV 85325,  
ISRAEL.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. JUAN DE GARAY  
842/48, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

País de origen y procedencia integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o.  
Dec. 177/93): ISRAEL.

País de consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93):  
ESTADOS UNIDOS.

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

Forma farmacéutica: SOLUCION PARA PERFUSION.

Nombre Comercial: GLASSIA

Clasificación ATC: B02AB02.



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas,**  
**Regulación e Institutos.**  
**A.N.M.A. 7.**

**4473**

Indicación/es autorizada/s: TERAPIA CRONICA DE REEMPLAZO Y MANTENIMIENTO EN INDIVIDUOS CON ENFISEMA DEBIDO A DEFICIENCIA CONGÉNITA DE INHIBIDOR DE LA ALFA 1 PROTEINASA (ALFA 1-PI) CONOCIDA COMO DEFICIENCIA DE ALFA 1 ANTITRIPSINA (AAT).

Concentración/es: 2 % de INHIBIDOR DE ALFA-1 PROTEINASA ACTIVO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: INHIBIDOR DE ALFA-1 PROTEINASA ACTIVO 2 %.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 0,7 %, AGUA 50 ml, FOSFATO DE SODIO 0,02 m.

Origen del producto: BIOLÓGICO.

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: PLASMA HUMANO.

Vía/s de administración: PERFUSION ENDOVENOSA.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA + JERINGA DESCARTABLE.

Presentación: 1 FRASCO-AMPOLLA CON 50 ml de SOLUCIÓN Y AGUJA CON FILTRO ESTERIL.

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO-AMPOLLA CON 50 ml de SOLUCIÓN Y AGUJA CON FILTRO ESTERIL.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: NO CONGELAR. NO ADMINISTRAR EN FRIO. ADMINISTRAR DENTRO DE LAS 3 HORAS DE HABER PREPARADO LA SOLUCION. A TEMPERATURA DESDE 2°C. HASTA 8°C.



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: KAMADA LTD.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: BEIT KAMA, MP NEGEV 85325,  
ISRAEL.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. JUAN DE GARAY  
842/48, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

País de origen y procedencia Integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o.  
Dec. 177/93): ISRAEL.

País de consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93):  
ESTADOS UNIDOS.

DISPOSICIÓN Nº:

**4473**

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

**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 Nº: 4473

**Dr. OTTO A. ORSINGER**  
**SUB-INTERVENTOR**  
**A.N.M.A.T.**



**PROYECTO DE PROSPECTO**

4473

**GLASSIA®**  
**Inhibidor de Alfa 1-Proteinasa (Humano) 2 %**  
**Solución para Perfusión**

Para administración intravenosa únicamente

**VENTA BAJO RECETA**

Industria de Israel

**COMPOSICIÓN**

- Inhibidor de Alfa 1 - Proteinasa Activo ..... 2 %
- Fosfato de Sodio..... 0,02 M
- Cloruro de Sodio..... 0,7 %
- Agua para Inyección c.s.p..... 50 ml

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Inhibidor de la enzima alfa 1 -proteinasa.

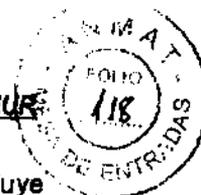
Clasificación ATC: B02AB02.

**DESCRIPCIÓN**

GLASSIA® es una preparación en solución, estéril, lista para usar, de inhibidor de alfa 1 proteinasa (Alfa1-PI) humano purificado, también conocido como Alfa1 antitripsina (AAT). La solución contiene 2% de Alfa1-PI en una solución salina con buffer fosfato.

GLASSIA® es elaborado a partir de plasma humano obtenido de centros autorizados en Estados Unidos para la recolección de plasma mediante una versión modificada del proceso de fraccionamiento por etanol en frío, y luego el Alfa1-PI se purifica utilizando métodos cromatográficos.

Las unidades individuales de plasma utilizadas para la producción de GLASSIA® se analizan, mediante ensayos serológicos autorizados por la FDA, para antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) y anticuerpos para el virus de la hepatitis C (HCV) y para el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 y 2 (HIV-1/2), así como por Tests de Ácidos Nucleicos (TAN) autorizados por la FDA para el HCV y HIV-1. Cada unidad de plasma debe ser no reactiva (negativa) en todas las pruebas. El plasma también se analiza durante proceso por procedimientos TAN para parvovirus B19 y el límite para ADN de parvovirus B19 en la mezcla de elaboración se ajusta para no exceder de 10<sup>4</sup> UI por ml.



Para reducir el riesgo de transmisión viral, el proceso de elaboración de GLASSIA® incluye dos etapas específicamente diseñadas para eliminar o inactivar virus. La primera de ellas es nanofiltración (NF) a través de un filtro de 15 nm el cual puede eliminar agentes virales tanto envueltos como no envueltos, y la segunda es el tratamiento con Solvente/Detergente (S/D) con una mezcla de tri (n-butil) fosfato (TNBP) y Polisorbato 80 (Tween 80) la cual inactiva agentes virales envueltos como HIV, HBV y HCV.

La eficacia de los procedimientos de tratamiento con S/D y nanofiltración para la reducción del contenido de virus ha sido evaluada utilizando una serie de virus con un rango de características fisicoquímicas conocidas. Los resultados de los estudios de desafío viral se resumen en la Tabla 1.

**Tabla 1: Reducción de Virus (Log<sub>10</sub>) durante la Elaboración de GLASSIA®**

Etapas del Proceso	Virus Envueltos				Virus No Envueltos	
	HIV-1	PRV	BVDV	WNV	HAV	PPV
Nanofiltración	>5,59	>5,57	>5,74	N/D	>4,99	>4,04
Tratamiento con S/D	>6,41	>6,14	>5,61	>6,32	N/A	N/A
Factor de Reducción Global	>12,00	>11,71	>11,35	>6,32	>4,99	4,04

N/A No aplicable. El tratamiento con S/D no es relevante para virus sin envoltura.  
N/D No determinado

HIV-1 Virus de Inmunodeficiencia Humana Tipo 1

PRV Virus de la Pseudorrabia

BVDV Virus de la Diarrea Bovina Viral

WNV Virus del Nilo Occidental

HAV Virus de Hepatitis A

PPV Parvovirus Porcino

## INDICACIONES

El inhibidor de Alfa 1-Proteinasa (Humano) GLASSIA® está indicado para la terapia crónica de reemplazo y mantenimiento en individuos con enfisema debido a deficiencia congénita de inhibidor de la alfa 1-proteinasa (Alfa1-Pi), también conocida como deficiencia de alfa 1-antitripsina (AAT).

El efecto de la terapia de reemplazo con GLASSIA® o cualquier producto de Alfa1-Pi en las exacerbaciones pulmonares y en la progresión del enfisema en la deficiencia de Alfa1-Pi no se ha demostrado en ensayos clínicos controlados randomizados.

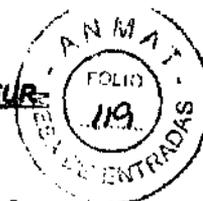
Los datos clínicos que demuestran los efectos a largo plazo de la terapia crónica de reemplazo y mantenimiento de individuos con GLASSIA® no están disponibles.

GLASSIA® no está indicado como terapia para enfermedad pulmonar en pacientes en quienes no se ha establecido una deficiencia severa de Alfa1-Pi.

Farm. Edgardo Castagna  
Apoderado

TUTEUR S.A.C.I.P.A.

FARM. ALEXANDRA VARDARO  
CO. DIRECTORA TÉCNICA  
TUTEUR S.A.C.I.P.A.



4473

## FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### Mecanismo de acción

La deficiencia de Alfa1-PI es un trastorno crónico, autosómico, codominante, hereditario caracterizado por niveles reducidos de Alfa1-PI en sangre y pulmones<sup>(1,2)</sup>. Fumar es un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfisema en los pacientes con deficiencia del inhibidor de alfa1-proteinasa<sup>(3)</sup>. Debido a que el enfisema afecta a muchos, pero no a todos los individuos con las variantes genéticas más graves de la deficiencia de Alfa1-PI (deficiencia de AAT), la terapia de reemplazo con Inhibidor de Alfa1-Proteinasa (Humano) sólo está indicada en pacientes con deficiencia severa de Alfa1-PI que tienen enfisema clínicamente evidente.

Existe un gran número de variantes fenotípicas de deficiencia de Alfa1-PI, de las cuales no todas están asociadas con la enfermedad clínica. Aproximadamente el 95% de todos los individuos deficientes en Alfa1-PI identificados tienen la variante PiZZ, típicamente caracterizada por niveles séricos de Alfa1-PI <35% de lo normal. Los individuos con la variante Pi (ausente) no tienen Alfa1-PI en su suero<sup>(2,3)</sup>. Los individuos con falta o con niveles endógenos bajos de Alfa1-PI, es decir, menos de 11 µM, manifiestan un riesgo marcadamente aumentado de desarrollar enfisema por encima del riesgo de fondo de la población general<sup>(4,5)</sup>. Además, los individuos PiSZ, cuyos niveles en suero de Alfa1-PI varían en el rango desde aproximadamente 9 a 23 µM se considera que tienen un aumento moderado del riesgo de desarrollar enfisema, independientemente de si sus niveles séricos de Alfa1-PI están por encima o por debajo de 11 µM<sup>(6)</sup>.

El aumento de los niveles de inhibidor de proteasa funcional por perfusión intravenosa es un enfoque de terapia para los pacientes con deficiencia de Alfa1-PI. Sin embargo, la eficacia de la terapia de reemplazo en la afectación de la progresión del enfisema no ha sido demostrada en ensayos clínicos controlados randomizados. El objetivo teórico previsto es proporcionar protección a las vías respiratorias inferiores, corrigiendo el desequilibrio entre la elastasa de los neutrófilos y los Inhibidores de proteasa. En ensayos clínicos de poder estadístico adecuado, controlados, randomizados, no se demostró si la terapia de reemplazo con GLASSIA® o cualquier producto de Alfa1-PI en realidad protege las vías respiratorias inferiores de cambios enfisematosos progresivos. Aunque históricamente se ha postulado que el mantenimiento de niveles séricos de Alfa1-PI (medida antigénicamente) por encima de 11 µM proporciona protección terapéuticamente relevante frente a la elastasa de neutrófilos, esto no ha sido probado. Los individuos con deficiencia severa de Alfa1-PI han demostrado tener un número aumentado de neutrófilos y concentraciones aumentadas de elastasa de neutrófilos en el fluido del revestimiento epitelial del pulmón en comparación con individuos normales PiMM, y algunos individuos PiSZ con Alfa1-PI por encima de 11 µM presentan enfisema atribuido a la deficiencia de Alfa1-PI. Estas observaciones ponen de manifiesto la incertidumbre con respecto al nivel de Alfa1-PI en suero correspondiente al objetivo terapéutico durante la terapia de reemplazo.

### Farmacodinamia

La administración de GLASSIA® a pacientes con deficiencia de Alfa1-PI aumenta el nivel de la proteína deficiente. Los individuos normales tienen niveles de Alfa1-PI mayores de 22 µM. El beneficio clínico de los niveles aumentados en sangre a la dosis recomendada no ha sido establecido.

Farm. Eduardo Cullagna

Apoederado

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

FARM. ALBA ANDRA VARDARO

CO-DIRECCIÓN TÉCNICA

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



### Farmacocinética

Se realizó un estudio farmacocinético multicéntrico prospectivo, abierto, no controlado en 7 mujeres y 11 varones con deficiencia de Alfa1-PI de edades comprendidas entre 40 a 69 años. Los sujetos con deficiencia congénita de Alfa1-PI recibieron una dosis única de GLASSIA® bien de 30 mg/kg, 60 mg/kg o 120 mg/kg. Se tomaron muestras de sangre para estudio farmacocinético antes y dentro de los 5 minutos de finalizada la perfusión, y luego a 1 hora, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 3 días y 7 días.

Los resultados medios para los parámetros farmacocinéticos en el grupo de dosificación de 60 mg/kg se muestran en la Tabla 2. La farmacocinética de GLASSIA® resultó lineal a lo largo del rango de dosis de 30-120 mg/kg.

**Tabla 2: Parámetros Farmacocinéticos para Alfa1-PI funcional (Dosificación de 60 mg/kg, n = 6)**

Parámetro Farmacocinético	Grupo de Dosificación 60 mg/kg
Vida Media Terminal (h)*	111 ± 33
Área bajo la curva (0-168h) (mg·h/ml)	89 ± 10
Clearance (ml/h/kg)	0,68 ± 0,1
Volumen de distribución (L)	3,2 ± 0,3

\*Cualquier evaluación de la relevancia de la vida media en este estudio debe verse con precaución, debido a la corta duración del muestreo de sangre.

### ESTUDIOS CLÍNICOS

Se realizó un estudio de fase II/III, randomizado, doble ciego, con cruzamiento parcial para comparar GLASSIA® con una preparación de Alfa1-PI comercialmente disponible (Prolastin) en 50 sujetos deficientes en Alfa1-PI. Los objetivos del estudio fueron demostrar que la farmacocinética de Alfa1-PI antigénico y/o funcional en GLASSIA® no era inferior a la del producto de control, determinar si GLASSIA® mantenía niveles plasmáticos antigénicos y/o funcionales de al menos 11 µM (57 mg/dl) y comparar los niveles mínimos de Alfa1-PI durante 6 perfusiones.

Para la inclusión en el estudio, se requirió que los sujetos tuvieran enfermedad pulmonar relacionada a deficiencia de Alfa1-PI y alelos "de riesgo" asociados con niveles plasmáticos de Alfa1-PI <11 µM. A los sujetos que ya recibían terapia con Alfa1-PI se les requirió que se sometieran a un período de 5 semanas de discontinuación de Alfa1-PI exógeno antes de la dosificación.

Cincuenta sujetos recibieron GLASSIA® (33 sujetos) o el producto comparador (17 sujetos) a una dosis de 60 mg/kg por semana por vía intravenosa durante 12 semanas consecutivas. Desde la semana 13 hasta la semana 24 todos los sujetos recibieron perfusiones semanales abiertas de GLASSIA® a una dosis de 60 mg/kg.

Se midieron los niveles mínimos de Alfa1-PI funcional y antigénico antes del tratamiento, al inicio y durante todo el estudio hasta la semana 24. Las medianas de los valores mínimos de Alfa1-PI para las semanas 7-12 para los sujetos que recibieron GLASSIA® fueron 14,5 µM



(rango: 11,6 a 18,5  $\mu\text{M}$ ) para Alfa1-PI antigénica y 11,8  $\mu\text{M}$  (rango: 8,2 a 16,9  $\mu\text{M}$ ) para Alfa1-PI funcional. Once de los 33 sujetos (33,3%) que recibieron GLASSIA® presentaron niveles medios de Alfa1-PI funcional en el estado estacionario por debajo de 11  $\mu\text{M}$ . GLASSIA® demostró no ser inferior al producto comparador.

Los niveles séricos mínimos de Alfa1-PI se incrementaron sustancialmente en todos los sujetos hacia la Semana 2 y fueron comparativamente estables durante las semanas 7 a 12. Todos los sujetos que recibieron GLASSIA® presentaron niveles séricos mínimos de Alfa1-PI antigénico superiores a 11  $\mu\text{M}$  durante las semanas 7-12.

Un subgrupo de sujetos en ambos grupos de tratamiento (n = 7 para los sujetos que recibieron GLASSIA®) fueron sometidos a lavado bronquioalveolar (LBA) y se demostró que tenían niveles aumentados de Alfa1-PI antigénico y complejos de Alfa1-PI-elastasa de neutrófilos en el fluido de revestimiento epitelial en la semana 10-12 sobre los niveles encontrados al inicio, lo que demuestra la capacidad del producto para alcanzar el pulmón. Está planeado un estudio adicional para evaluar los cambios en los niveles de Alfa1-PI funcional en el fluido de revestimiento epitelial tras la administración de GLASSIA® y un producto de Alfa1-PI control.

La eficacia clínica de GLASSIA® para influir en el curso del enfisema pulmonar o en la frecuencia, duración o gravedad de las exacerbaciones pulmonares no se ha demostrado en ensayos clínicos randomizados controlados.

## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Para administración intravenosa únicamente.

Utilizar una técnica aséptica para todas las etapas de preparación y administración.

Administrar GLASSIA® solo; no mezclar con otros agentes o soluciones diluyentes.

Administrar dentro de las 3 horas de haber preparado la solución. No administrar en frío. Dejar que la solución tome temperatura ambiente.

### *Tratamiento de la Deficiencia Congénita de Inhibidor de Alfa1 Proteínasa*

La dosificación recomendada de GLASSIA® es de 60 mg/Kg de peso corporal administrada una vez a la semana por perfusión intravenosa. No se han realizado estudios de rango de dosis utilizando criterios de valoración por eficacia.

### *Preparación*

1. Inspeccionar el frasco ampolla de GLASSIA®. La solución debe ser límpida, de incolora a verde amarillenta y puede contener unas pocas partículas de proteína. No utilizar si el producto está turbio.
2. La perfusión puede hacerse directamente desde el frasco ampolla o alternativamente, los frascos ampolla pueden transferirse a un envase vacío estéril para perfusión intravenosa.
3. Cuando se perfunda directamente del frasco ampolla, utilizar un adaptador adicional de aireación y un filtro en línea de 5 micrones (no suministrados).
4. Cuando se perfunda desde un envase estéril para perfusión intravenosa, anexas un



conjunto de administración intravenosa apropiado al envase de perfusión intravenosa. Utilizar un filtro de aire (no suministrado) para retirar el material del frasco ampolla y luego utilizar la aguja con filtro de 5 micrones suministrada para transferir el producto al envase de perfusión. Además, durante la perfusión, se recomienda utilizar un filtro en línea de 5 micrones (no suministrado).

5. Administrar al paciente en forma intravenosa como se describe a continuación.

#### **Administración**

1. Inspeccionar los productos parenterales visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración siempre que la solución y el envase lo permitan.
2. Administrar GLASSIA® dentro de las tres horas de haber preparado la solución, para evitar el efecto potencial de enfermedad por cualquier contaminación microbiana inadvertida.
3. Administrar GLASSIA® a temperatura ambiente a través de un conjunto adecuado de administración intravenosa a una velocidad no mayor de 0,04 ml/Kg de peso corporal por minuto. La dosificación recomendada de 60 mg/kg toma aproximadamente 60-80 minutos para la perfusión.
4. Controlar la velocidad de perfusión estrechamente durante la administración y observar al paciente para detectar signos de reacciones relacionadas con este procedimiento. Si ocurren eventos adversos relacionados a la perfusión, reducir su velocidad o interrumpirla hasta que los síntomas declinen. Se podrá luego reanudar la perfusión a una velocidad tolerada por el paciente.
5. Tras la administración, desechar todos los frascos ampolla abiertos, la solución sin utilizar y el equipo de administración.

#### **CONTRAINDICACIONES**

GLASSIA® está contraindicado en pacientes deficientes en inmunoglobulina A (IgA) con anticuerpos contra IgA.

GLASSIA® está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad inmediata severa, incluyendo anafilaxia, a productos de Alfa1-PI.

#### **ADVERTENCIAS**

##### **Hipersensibilidad a IgA**

GLASSIA® puede contener cantidades traza de IgA. Los pacientes con deficiencia selectiva o severa de IgA y con presencia conocida de anticuerpos contra IgA tienen un mayor riesgo de desarrollar hipersensibilidad severa y reacciones anafilácticas. Se deben controlar los signos vitales continuamente y observar al paciente cuidadosamente durante toda la perfusión. SI OCURREN REACCIONES ANAFILÁCTICAS O ANAFILACTOIDES SEVERAS, INTERRUPIR LA PERFUSIÓN INMEDIATAMENTE. Se deben tener disponibles epinefrina y otras medidas de terapia de soporte para el tratamiento de cualquier reacción anafiláctica o anafilactoide aguda.



4473

**Agentes infecciosos transmisibles**

Este producto ha sido elaborado con métodos de inactivación recomendados por la Organización Mundial de la Salud para evitar la transmisión de virus y agentes patógenos. No obstante su presencia no puede descartarse en forma absoluta.

Dado que este producto está elaborado a partir de plasma humano, puede conllevar un riesgo de transmitir agentes infecciosos, tales como virus, y en teoría, el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ). El riesgo de transmisión de un agente infeccioso ha sido minimizado mediante la selección de donantes de plasma sin exposición previa a ciertas infecciones virales, mediante análisis de la presencia de ciertas enfermedades virales presentes, y mediante la inactivación y eliminación de ciertos virus durante el proceso de elaboración (ver **DESCRIPCIÓN** para medidas de reducción viral). A pesar de estas medidas, dichos productos aún pueden potencialmente transmitir agentes patógenos humanos. También existe la posibilidad de que agentes infecciosos desconocidos se encuentren presentes en dichos productos.

El médico debe sopesar los riesgos y los beneficios del uso de este producto y debatir los riesgos y beneficios con el paciente.

Todas las infecciones que el médico piense que pudieran haber sido transmitidas mediante este producto deben ser informadas por el médico u otros agentes de la salud.

Durante los estudios clínicos, no se informaron seroconversiones de hepatitis B o C (HBV o HCV), o virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) u otros agentes conocidos de infección, con el uso de GLASSIA®.

**PRECAUCIONES**

**Toxicología no clínica**

No se esperan efectos toxicológicos, debidos a los reactivos solvente/detergente, TNBP y Tween 80, utilizados en el proceso de inactivación de virus ya que los niveles residuales son menos de 5 y 20 ppm, respectivamente.

**Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad**

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar carcinogénesis, mutagénesis o trastornos de la fertilidad.

**Toxicología y farmacología animal**

GLASSIA® se evaluó en dos estudios generales de toxicología de dosis única en ratas Sprague-Dawley y conejos Blancos de Nueva Zelanda, y en un estudio de dosis repetidas en conejos Blancos de Nueva Zelanda.

En los estudios de dosis única, se administró una dosis intravenosa de 0, 60 y 600 mg/kg (conejos) o 640 mg/kg (ratas) y se observaron los animales durante 14 días. No hubo cambios en el peso corporal, química clínica, hematología y patología macroscópica que pudiera atribuirse a la administración de GLASSIA®.

En el estudio de dosis repetidas, conejos Blancos de Nueva Zelanda recibieron 300 mg/kg de GLASSIA® una vez al día durante 5 días consecutivos. Se evaluó a los animales



mediante cambios en los signos clínicos, peso corporal, química clínica, hematología, autopsia e histopatología en el día 1 o 14 después de la última administración. Se midió un ligero aumento en los neutrófilos del grupo en el día 1 después de la última administración de GLASSIA®. La recuperación se observó después de 14 días.

#### **Embarazo Categoría C.**

No se han realizado estudios de reproducción animal con GLASSIA®. Se desconoce si GLASSIA® puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. GLASSIA® debe administrarse a una mujer embarazada sólo si es claramente necesario.

#### **Lactancia**

Se desconoce si el Alfa1-PI se excreta en la leche materna. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna, se debe tener precaución cuando se administra GLASSIA® a una mujer durante el período de lactancia.

#### **Uso pediátrico**

No se han establecido la seguridad y eficacia en la población pediátrica.

#### **Uso geriátrico**

Los estudios clínicos de GLASSIA® incluyeron 11 sujetos de 65 años o mayores. Este número de sujetos no fue suficiente para determinar si éstos responden de manera diferente a personas más jóvenes. Como para todos los pacientes, la dosificación para pacientes geriátricos debe ser adecuada a su situación general. No se han establecido la seguridad y eficacia en pacientes mayores de 65 años de edad.

### **REACCIONES ADVERSAS**

Dos reacciones adversas graves observadas en dos ocasiones diferentes durante los ensayos clínicos con GLASSIA® fueron colangitis y exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Las reacciones adversas más comunes relacionadas con el fármaco consideradas por el investigador como al menos posiblemente relacionadas con la administración de GLASSIA®, observadas a una tasa de >3% en sujetos que recibían GLASSIA®, fueron dolor de cabeza y mareos.

#### **Experiencia en ensayos clínicos**

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas no pueden compararse directamente a las tasas en ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Un total de 65 sujetos han recibido tratamiento con GLASSIA® intravenoso en dos estudios clínicos, ambos realizados en los EE.UU. Tres sujetos participaron en ambos estudios. Sin embargo, debido a la gran diferencia temporal entre los estudios (> 5 años) e importantes diferencias en los diseños de estudio, cada estudio se analizó por separado sin excluir a estos tres sujetos que participaron en ambos ensayos, de ninguno de los análisis del



estudio. Por lo tanto, la seguridad y la eficacia de GLASSIA® se informaron sobre todos los 18 sujetos en un estudio en Fase I y sobre todos los 50 sujetos que recibieron GLASSIA® en un estudio de Fase II/III, haciendo un total de 68 sujetos, que representan 65 individuos únicos.

En un estudio de escalamiento de dosis, no paralelo de Fase I, abierto, 18 sujetos recibieron una sola perfusión de GLASSIA® en dosis de 30, 60 o 120 mg/kg.

En un estudio randomizado, doble ciego de fase II/III, controlado por activo, 50 sujetos fueron programados para recibir perfusiones semanales de GLASSIA® o del producto de Alfa1-PI comparador Prolastin, a una dosis de 60 mg/kg por un total de 12 dosis después de lo cual todos los sujetos que permanecieron en el estudio fueron tratados por otras 12 semanas con GLASSIA® solamente. En total, 17 sujetos recibieron 12 dosis y 21 sujetos recibieron 24 dosis de GLASSIA® durante el estudio. Once sujetos recibieron ya sea 22 o 23 dosis y un sujeto no recibió ningún tratamiento con GLASSIA® durante las últimas 12 semanas del estudio.

La población tratada con GLASSIA en estos dos estudios fue de entre 40 y 74 años de edad, 54% hombres, 100% caucásicos y tenían deficiencia congénita de Alfa1-PI con evidencia clínica de enfisema.

La Tabla 3 compara los eventos adversos que ocurrieron en todos los sujetos tratados con GLASSIA® con los eventos simultáneos en el grupo de control de Prolastin, informados durante las 12 semanas Iniciales (período doble ciego) del estudio de Fase II/III.

**Tabla 3: Número de Sujetos/Perfusiones/Eventos Adversos que ocurrieron durante las 12 primeras semanas de tratamiento**

	GLASSIA®	Prolastin
Nº de sujetos tratados	33	17
Nº de perfusiones	393	190
Nº de sujetos con eventos adversos independientemente de la causalidad (%)	27 (82%)	16 (94%)
Nº de sujetos con eventos adversos relacionados según la evaluación de causalidad del Investigador	6 (18%)	6 (35%)
Nº de sujetos con eventos adversos serios relacionados	0	0
Nº de sujetos que experimentaron un evento adverso dentro de las 24 horas de la perfusión, independientemente de la causalidad (%)	19 (58%)	14 (82%)
Nº de eventos adversos, independientemente de la causalidad (tasa media de eventos adversos por perfusión)	70 (0,18)	46 (0,24%)
Nº de eventos adversos, independientemente de la causalidad, ocurridos dentro de las 24 horas de la perfusión (% de todos los eventos adversos)	35 (50%)	30 (65%)
Nº de perfusiones asociadas con eventos adversos que ocurrieron dentro de las 24 horas de la perfusión, independientemente de la causalidad (% de perfusiones)	32 (8%)	28 (15%)



**Tabla 4: Eventos adversos que ocurrieron en > 5% de los sujetos durante las 12 primeras semanas de tratamiento (independientemente de la evaluación de causalidad del investigador)**

	<b>GLASSIA<sup>®</sup></b> N° de sujetos: 33	<b>Prolastin</b> N° de sujetos: 17
<b>Evento Adverso (EA)</b>	N° de sujetos con EA (% de todos los sujetos)	N° de sujetos con EA (% de todos los sujetos)
Tos	5 (15%)	4 (24%)
Infección del tracto respiratorio superior	4 (12%)	0 (0%)
Dolor de cabeza	3 (9%)	4 (24%)
Exacerbación de EPOC	4 (12%)	5 (29%)

**Tabla 5: Frecuencia de eventos adversos como un % de todas las perfusiones (>0,5%) (independientemente de la evaluación de causalidad del investigador)**

	<b>GLASSIA<sup>®</sup></b> N° de perfusiones: 960	<b>Prolastin<sup>®</sup></b> N° de perfusiones: 190
<b>Evento Adverso (EA)</b>	N° de EA (% de todas las perfusiones)	N° de EA (% de todas las perfusiones)
Infección del tracto respiratorio superior	14 (1,5%)	0 (0,0%)
Dolor de cabeza	8 (0,8%)	4 (2,1%)
Nasofaringitis	8 (0,8%)	0 (0,0%)
Tos	7 (0,7%)	4 (2,1%)
Dolor faringolaríngeo	7 (0,7%)	1 (0,5%)
EPOC	6 (0,6%)	2 (1,1%)

<sup>a</sup> Durante el periodo completo de 24 semanas a doble ciego más el ensayo abierto

<sup>b</sup> Durante el periodo inicial de 12 semanas a doble ciego

Farm. Edgardo Castagna  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.A.

FARM. ALEJANDRA VARDARO  
C/O DIRECTORA TÉCNICA  
TUTEUR SACIFA



**Tabla 6: Eventos adversos que ocurrieron en > 5% de los sujetos durante o dentro de la 72 horas de la finalización de una perfusión las 12 primeras semanas de tratamiento (Independientemente de la evaluación de causalidad del Investigador)**

4473

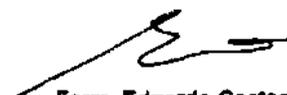
Evento Adverso (EA)	GLASSIA® Nº de sujetos: 33	Prolastin Nº de sujetos: 17
	Nº de sujetos con EA (% de todos los sujetos)	Nº de sujetos con EA (5 de todos los sujetos)
Tos	3 (9%)	4 (24%)
Infección del tracto respiratorio superior	3 (9%)	0 (0%)
Dolor de cabeza	3 (9%)	3 (18%)
Sinusitis	2 (6%)	1 (6%)
Molestias torácicas	2 (6%)	0 (0%)
Mareos	2 (6%)	0 (0%)
Aumento de enzimas hepáticas	2 (6%)	0 (0%)

Durante la etapa de 12 semanas a doble ciego del ensayo de Fase II/III, 4 sujetos (12%) tuvieron un total de 7 exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) durante el tratamiento con GLASSIA® y 5 sujetos (29%) tuvieron un total de 6 exacerbaciones de EPOC durante el tratamiento con Prolastin. Se produjeron diecisiete exacerbaciones adicionales en 14 sujetos (26%) durante el período de tratamiento de 12 semanas abierto con GLASSIA®. La tasa general de exacerbaciones pulmonares durante el tratamiento con cualquiera de estos productos fue de 1,3 exacerbaciones por sujeto por año.

La mayoría de los eventos adversos fueron de leves a moderados en severidad, aunque dos episodios de dolor de cabeza y un episodio de colangitis fueron graves. Dos sujetos experimentaron eventos adversos graves emergentes del tratamiento (colangitis y exacerbación infecciosa de la EPOC), ambos de los cuales fueron considerados por el investigador como no relacionados al tratamiento con GLASSIA®.

De 68 pacientes tratados con GLASSIA® durante los estudios clínicos, 14 (21%) experimentaron uno o más eventos adversos que fueron evaluados por el investigador como posible o probablemente relacionados con tratamiento (Tabla 7).

Un total de 3 sujetos (aproximadamente el 5%) que recibieron GLASSIA® informaron urticaria, independientemente de la opinión del investigador sobre la causa.

  
Farm. Edgardo Castagna  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
FARM. ALEJANDRA VARDARO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**Tabla 7: Reacciones adversas evaluadas según el Investigador como posible o probablemente relacionadas al tratamiento con GLASSIA® (N° de sujetos: 68\*. Datos combinados de un Estudio Farmacocinético a Dosis Única y un Estudio Clínico de 24 Semanas)**

Evento Adverso (EA)	N° de sujetos que experimentaron un evento relacionado según la evaluación de causalidad del Investigador (% de todos los sujetos)
Cualquier evento	14 (21%)
Dolor de cabeza	4 (6%)
Mareos	2 (3%)
Disgeusia, enfermedad tipo influenza, letargia, piroxia, recuento de plaquetas disminuido, tumefacción de articulaciones, eritema marginal, prurito, erupción cutánea, urticaria, hipertensión.	1 (1,5%)

\*Tres (3) sujetos participaron en ambos estudios, el farmacocinético a dosis única y el de 24 semanas, de modo tal que GLASSIA® se administró a 65 sujetos.

El análisis de marcadores virales para HBV, HCV, HIV-1 y HIV-2 no mostró seroconversiones durante cada estudio.

#### **Experiencia postcomercialización**

No se han recibido informes espontáneos de efectos adversos.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA DR. RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-8666/ 2247

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/ 4658-7777

HOSPITAL JUAN A. FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655/ 4801-7767

#### **PRESENTACIÓN**

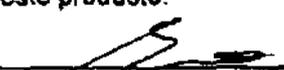
Cada estuche de GLASSIA® contiene un frasco ampolla de un solo uso conteniendo 1 g de Alfa1-PI funcional en 50 ml de solución lista para usar, y una aguja con filtro estéril.

#### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar GLASSIA® a 2° – 8° C. No congelar.

Los datos de estabilidad apoyan excursiones de temperatura breves y moderadas, similares a las que pueden encontrarse cuando se utiliza este producto.

Diciembre/2010

  
 Edgardo Castagna  
 Apoderado  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
 FARM. ALEJANDRA BARDARO  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
 12



Mantenga el frasco ampolla en el estuche hasta el momento de su uso.

No utilizar después de la fecha de vencimiento impresa en el estuche.

GLASSIA® no contiene conservantes ni látex.

6473

### INFORMACIÓN PARA ACONSEJAR A LOS PACIENTES

Informar a los pacientes los signos precoces de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, disnea, sibilancias, sensación de desmayo, hipotensión y anafilaxis. Aconsejar a los pacientes que discontinúen el producto y consulten al médico y/o busquen atención de emergencia inmediata, dependiendo de la severidad de la reacción, si ocurren estos síntomas.

Informar a los pacientes que GLASSIA® se elabora a partir de plasma humano, y puede contener agentes infecciosos que pueden causar enfermedades (por ejemplo, virus y, teóricamente, el agente de la ECJ). Explicar a los pacientes que el riesgo de que GLASSIA® pueda transmitir un agente infeccioso se ha reducido mediante la selección de donantes de plasma, analizando el plasma donado para ciertas infecciones virales y mediante un proceso que se ha demostrado que inactiva y/o elimina ciertos virus durante la elaboración. (Ver **ADVERTENCIAS**) Los síntomas de una posible infección viral incluyen dolor de cabeza, fiebre, náuseas, vómitos, debilidad, malestar, diarrea, o, en el caso de hepatitis, ictericia.

Informar a los pacientes que se ha demostrado que la administración de GLASSIA® eleva el nivel en plasma de Alfa1-PI, pero que el efecto de este aumento sobre las exacerbaciones pulmonares y la tasa de progresión del enfisema no ha sido demostrado en ensayos clínicos.

***Este producto ha sido elaborado con métodos de inactivación recomendados por la Organización Mundial de la Salud para evitar la transmisión de virus y agentes patógenos. No obstante su presencia no puede descartarse en forma absoluta.***

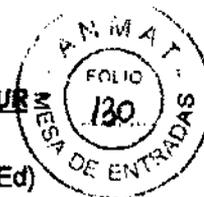
### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

### REFERENCIAS

1. OMS. "α<sub>1</sub>-Antitrypsin deficiency." Memorando de una reunión de la OMS; 1997; 75: 397-415.
2. Stoller JK, y col. Augmentation therapy with α<sub>1</sub>-antitrypsin: patterns of use and adverse events. Chest 2003; 123: 1425-34.
3. Cox DW. α<sub>1</sub>-Antitrypsin Deficiency. In: Scriver C, Sly W, eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York: McGraw Hill; 2002: 5559-78.
4. Crystal RG, y col. The alpha<sub>1</sub>- antitrypsin gene and its mutations. Clinical consequences and strategies for therapy. Chest 1989; 95: 196-208.

GLASSIA®/ Inhibidor de Alfa 1 - Proteinasa (Humano) 2 %

TUTEUR



5. Crystal RG.  $\alpha_1$ -Antitrypsin deficiency: pathogenesis and treatment. Hosp Pract (Off Ed) 1991; 26: 81-4, 8-9, 93-4.
6. Turino GM, y col. Clinical features of individuals with PI\*SZ phenotype of  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1718-25.

4473

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Elaborado por: Kamada Ltd., Israel.

Representantes exclusivos en la República Argentina: Laboratorio Tuteur S.A.C.I.F.I.A.,  
Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Josefina Gaeta, Farmacéutica.

  
Farm. Edgardo Castagna  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
FARM. ALEJANDRA VARDARO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas,**  
**Regulación e Institutos,**  
**A.N.M.A.7.**

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-023220-10-5

El Interventor de la Administración Nacional de Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 4473, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3, por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., en representación de KAMADA LTD, se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: GLASSIA.

Nombre/s genérico/s: INHIBIDOR DE ALFA 1 -PROTEINASA ACTIVO.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: KAMADA LTD.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: BEIT KAMA, MP NEGEV 85325, ISRAEL.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. JUAN DE GARAY 842/48, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

País de origen y procedencia integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ISRAEL.

País de consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ESTADOS UNIDOS.



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas,**  
**Regulación e Institutos.**  
**A.N.M.A.7.**

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

Forma farmacéutica: SOLUCION PARA PERFUSION.

Nombre Comercial: GLASSIA

Clasificación ATC: B02AB02.

Indicación/es autorizada/s: TERAPIA CRONICA DE REEMPLAZO Y MANTENIMIENTO EN INDIVIDUOS CON ENFISEMA DEBIDO A DEFICIENCIA CONGÉNITA DE INHIBIDOR DE LA ALFA 1 PROTEINASA (ALFA 1-PI) CONOCIDA COMO DEFICIENCIA DE ALFA 1 ANTITRIPSINA (AAT).

Concentración/es: 2 % de INHIBIDOR DE ALFA-1 PROTEINASA ACTIVO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: INHIBIDOR DE ALFA-1 PROTEINASA ACTIVO 2 %.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 0,7 %, AGUA 50 ml, FOSFATO DE SODIO 0,02 m.

Origen del producto: BIOLÓGICO.

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: PLASMA HUMANO.

Vía/s de administración: PERFUSION ENDOVENOSA.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA + JERINGA DESCARTABLE.

Presentación: 1 FRASCO-AMPOLLA CON 50 ml de SOLUCIÓN Y AGUJA CON FILTRO ESTERIL.



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO-AMPOLLA CON 50 ml de SOLUCIÓN Y AGUJA CON FILTRO ESTERIL.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: NO CONGELAR. NO ADMINISTRAR EN FRIO. ADMINISTRAR DENTRO DE LAS 3 HORAS DE HABER PREPARADO LA SOLUCION. A TEMPERATURA DESDE 2°C. HASTA 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: KAMADA LTD.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: BEIT KAMA, MP NEGEV 85325, ISRAEL.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. JUAN DE GARAY 842/48, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

País de origen y procedencia integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ISRAEL.

País de consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ESTADOS UNIDOS.

Se extiende a TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., en representación de KAMADA LTD, el Certificado N° **56805**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ día del mes de **31 JUL 2012** de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

**4473**

DR. OTTO A. OSSINGHER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.