



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

DISPOSICIÓN N° 8198

BUENOS AIRES, 06 OCT 2015

VISTO el Expediente N° 1-47-0000-001971-15-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita la autorización de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada GLASSIA/INHIBIDOR DE ALFA 1-PROTEINASA ACTIVO, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN, autorizada por Certificado N° 56.805.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición N° 6077/97.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, decreto 150/92 Y la Disposición N° 5904/96.

Que a foja 226 a 227 y 228 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obran los informes técnicos de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y la Dirección de Evaluación

Rel

Rp LV



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

DISPOSICIÓN N° 8198

y Control de Biológicos y Radiofármacos, respectivamente.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorícense los nuevos rótulos y prospectos presentados para la Especialidad Medicinal denominada GLASSIA/INHIBIDOR DE ALFA 1-PROTEINASA ACTIVO, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN, autorizada por Certificado N° 56.805, propiedad de la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., cuyos textos constan a fojas 194 a 195, 209 a 210 y 224 a 225 para rótulos; y a fojas 181 a 193, 196 a 210 y 211 a 223 para prospectos; desglosándose los correspondientes a fojas 181 a 193, y 194 a 195, respectivamente.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto del Anexo de la Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente Disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.805 en los términos de la Disposición N°6077/97.

ARTICULO 3º- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición

Reb
Re *LV*



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

DISPOSICIÓN N° 8198

conjuntamente con los rótulos, prospecto y Anexo, gírese a la Dirección de
Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-0000-001971-15-2

DISPOSICIÓN N°

8198

RR

R.

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



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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizo mediante Disposición N° **8198** a los efectos de su anexo en el certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.805 y de acuerdo a lo solicitado por la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. del producto inscripto en el Registro de Especialidades medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: GLASSIA/INHIBIDOR DE ALFA 1-PROTEINASA ACTIVO

Forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4473/12.

Tramitado por expediente N°1-47-0000-023220-10-5.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
RÓTULOS	Anexo de Disposición 4473/12.	A fojas 194 a 195, 209 a 210 y 224 a 225, desglosándose los correspondientes a fojas 194 a 195.
PROSPECTOS	Anexo de Disposición 4473/12.	A fojas 181 a 193, 196 a 210 y 211 a 223, desglosándose los correspondientes a fojas 181 a 193.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.

PP
RUR
LV



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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la
firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Titular del Certificado de Autorización N° 56.805 en
la Ciudad de Buenos Aires, a los ^{06 OCT 2015} del mes de.....

Expediente N° 1-47-0000-001971-15-2

DISPOSICION N°

8198

PCR

Pp.

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



8198

PROYECTO DE PROSPECTO

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 Sodio0,7%
- 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 el 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 10⁴ UI por ml.

Ch



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), una mezcla de tri (n-butyl) 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 (Log₁₀) durante la elaboración de GLASSIA®

Etapa 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 clínicamente evidente debido a deficiencia congénita de inhibidor de la alfa 1-proteinasa (Alfa1-PI), también conocida como deficiencia de alfa 1-antitripsina (AAT).

GLASSIA® aumenta los niveles séricos antigénicos y funcionales (Capacidad elastasa anti neutrófilos, ANEC) así como los niveles antigénicos del fluido del revestimiento epitelial del pulmón.

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 ha sido demostrado concluyentemente en ensayos clínicos controlados randomizados.

No se dispone de datos clínicos que demuestren los efectos a largo plazo de la terapia crónica de aumento y mantenimiento en individuos con GLASSIA®.

CV



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

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

La administración de GLASSIA® está destinada a inhibir a las proteasas de serina, tales como la Elastasa de neutrófilos (NE) la cual es capaz de degradar componentes proteicos de las paredes alveolares y la cual se encuentra en el pulmón en forma crónica.

La deficiencia de Alfa1-PI es un trastorno crónico, autosómico, codominante, hereditario caracterizado por niveles reducidos de Alfa1-PI en sangre y pulmones ^(1,2). Fumar es un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfisema en los pacientes con deficiencia del inhibidor de alfa1-proteinasa ⁽³⁾. 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 ^(2,3). 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 ^(4,5). 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 ⁽⁶⁾.

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

CV



manifiesto la incertidumbre con respecto al nivel de Alfa1-PI en suero correspondiente a 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.

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.

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® 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 (0-168 h) (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

Julio 2015

Farm. Edgardo Castagna
Apoderado y Co Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

4



(antigénico y funcional) 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 $< 11 \mu\text{M}$. 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 $14,5 \mu\text{M}$ (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.

Se realizó un estudio randomizado, doble ciego prospectivo, controlado con activo, este ensayo cruzado se llevó a cabo en treinta sujetos adultos sanos (23 [77%] varones y 7 [23%] mujeres, con una edad media de 24 años [rango de 19 a 61 años]), recibiendo cada uno 2 infusiones de GLASSIA® en una dosis de 60 mg/kg. El objetivo del ensayo fue evaluar la seguridad y tolerancia de GLASSIA® a una velocidad de infusión intravenosa de $0,2 \text{ ml/kg/min}$. En el Día 1, 15 sujetos recibieron GLASSIA® a $0,04 \text{ ml/kg/min}$ con una administración simultánea de placebo (2,5% de albúmina humana en solución salina normal, con el propósito de enmascarar la infusión) en $0,2 \text{ ml/kg/min}$ (cohorte 1), y 15 sujetos recibieron GLASSIA® a $0,2 \text{ ml/kg/min}$ con una administración simultánea de placebo a $0,04 \text{ ml/kg/min}$ (cohorte 2). Dos semanas más tarde (día 15), los 15 sujetos en la cohorte 1 recibieron la segunda infusión de GLASSIA® a $0,2 \text{ ml/kg/min}$ con una administración

Julio 2015

Farm. Edgardo Castagna
Apoderado y Co Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



simultánea de placebo a 0,04 ml/kg/min, y los 15 sujetos en la cohorte 2 recibieron GLASSIA® a 0,04 ml/kg/min con una administración simultánea de placebo a 0,2 ml/kg/min. En este ensayo ni la eficacia ni la exposición (AAT antigénica o funcional) fueron determinadas.

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 el producto llevado a temperatura ambiente dentro de las 3 horas de haber preparado la perfusión.

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, anexar 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 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 perfusión, 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 0,2 ml/kg de peso corporal por minuto y de acuerdo a la respuesta y el confort del paciente. La dosificación recomendada de 60 mg/kg a una velocidad de 0,2 ml/kg toma aproximadamente 15 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, excepto en el caso de reacciones severas.
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.

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

Ar



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.

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

Una reacción adversa grave observada durante los ensayos clínicos con GLASSIA® fue exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Esta reacción ocurrió en un sujeto y se consideró posiblemente relacionada al tratamiento con GLASSIA® debido a su asociación temporal.

Las reacciones adversas más comunes (>0,5% de las infusiones) en ensayos clínicos fueron dolor de cabeza e infección respiratoria alta.

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 con deficiencia severa de Alfa 1-PI (con niveles séricos de Alfa 1-PI preterapia de reemplazo menores a 11 µM) 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/escalado de dosis y sobre todos los 50 sujetos que recibieron GLASSIA® en un estudio de Fase II/III controlado por activo, 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.

Las Tablas 3 y 4 comparan las reacciones adversas que ocurrieron en todos los sujetos tratados con GLASSIA® con las reacciones simultáneas en el grupo de control de Prolastin, informados durante las 12 semanas iniciales (período doble ciego) del estudio de Fase II/III


Julio 2015



randomizado, controlado por activo.

La Tabla 4 compara la frecuencia de reacciones adversas como un porcentaje del total de las infusiones realizadas en los sujetos tratados con GLASSIA® y Prolastin a lo largo del estudio.

Tabla 3: Número de Sujetos/Perfusiones/Reacciones Adversas* 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 reacciones adversas* serias relacionadas según la evaluación de causalidad del investigador (%)	1 (3%)	1 (6%)
Nº de sujetos que experimentaron una reacción adversa* dentro de las 24 horas de la perfusión, independientemente de la causalidad (%)	22 (67%)	15 (88%)
Nº de reacciones adversas*, independientemente de la causalidad, ocurridos dentro de las 24 horas de la perfusión (% de todos los eventos adversos)	47 (67%)	39 (85%)

*Una reacción adversa es cualquier evento adverso que cumpla con algunos de los siguientes criterios: (a) un evento adverso que comenzó dentro de las 72 hs luego de finalizada la infusión del producto, o (b) un evento adverso considerado por el investigador o por el sponsor como al menos posiblemente relacionado a la administración del producto, o (c) un evento adverso para el cual la evaluación de causalidad fue indeterminada u omitida.

Tabla 4: Frecuencia de Reacciones Adversas* como un % de todas las perfusiones (>0,5%)

Evento Adverso (EA)	GLASSIA® ^a	Prolastin ^b
	Nº de perfusiones: 960	Nº de perfusiones: 190
	Nº de reacciones adversas* (RA) (% de todas las perfusiones)	Nº de reacciones adversas* (RA) (% de todas las perfusiones)
Infección del tracto respiratorio superior	8 (0,8%)	0 (0,0%)
Dolor de cabeza	6 (0,6%)	3 (1,6%)

*Una reacción adversa es cualquier evento adverso que cumpla con algunos de los siguientes criterios: (a) un evento adverso que comenzó dentro de las 72 hs luego de finalizada la infusión del producto, o (b) un evento adverso considerado por el investigador o por el sponsor como al menos posiblemente relacionado a la administración del producto, o (c) un evento adverso para el cual la evaluación de causalidad fue indeterminada u omitida.

^a Durante el período completo de 24 semanas a doble ciego más el período de ensayo abierto

^b Durante el período inicial de 12 semanas a doble ciego

Durante la etapa de 12 semanas a doble ciego del ensayo de Fase II/III, randomizado, controlado por activo, 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.

CR



Se produjeron diecisiete exacerbaciones adicionales en 14 sujetos (28%) 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.

Dos episodios de dolor de cabeza fueron graves, definidos como inhabilitantes para trabajar o realizar actividades cotidianas. Un sujeto experimentó una reacción adversa grave emergente del tratamiento (exacerbación infecciosa de la EPOC), considerada como posiblemente relacionada al tratamiento con GLASSIA® debido a su asociación temporal. Un total de 3 sujetos (aproximadamente el 5%) que recibieron GLASSIA® informaron urticaria, independientemente de la opinión del investigador sobre la causa.

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

En un estudio en 30 adultos sanos, en los que cada sujeto recibió 2 infusiones de GLASSIA® en una dosis de 60 mg/kg de peso corporal en cualquiera de las 2 velocidades de infusión en un diseño cruzado, se reportaron un total de 13 reacciones adversas. En este ensayo, el perfil de seguridad de GLASSIA® cuando se infunde en 0,2 ml/kg/min fue similar a cuando se infunde en 0,04 ml/kg/min. La reacción adversa más frecuente fue el dolor de cabeza, que se producen en 2 [7%] sujetos que recibieron Glassia en 0,2 ml/kg/min y 2 [7%] de los sujetos que recibieron Glassia a 0,04 ml/kg/min. Ninguna infusión requirió bajar la velocidad, ser interrumpida o ser cancelada debido a una reacción adversa. Todas las reacciones adversas fueron leves (definidas como un malestar transitorio que no interfiere de manera significativa con el nivel de funcionamiento normal del sujeto, o un evento adverso que se resolvió espontáneamente o pueden haber requerido la intervención terapéutica mínima), y se produjeron durante o dentro de las primeras 72 horas después de la finalización de la perfusión.

En el ensayo en adultos sanos, las pruebas de marcadores virales para VHB, VHC, VIH-1, VIH-2, HAV y PVB19 no mostró seroconversiones.⁷

Experiencia postcomercialización

Las siguientes reacciones han sido identificadas durante el uso postcomercialización de GLASSIA®. Dado que se reportan voluntariamente de una población de tamaño desconocido, no se pueden realizar estimadores de frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos Respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disnea

Trastornos gastrointestinales: Náuseas

Trastornos generales: Fatiga

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) 4962-6666/ 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 aproximadamente 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.

Puede almacenarse hasta un mes a temperaturas menores a 25°C. Una vez a temperatura ambiente, no refrigerar.

No congelar.

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.

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 anafilaxia. 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. "α₁-Antitrypsin deficiency." Memorando de una reunión de la OMS, 1997; 75: 397-415.
2. Stoller JK, y col. Augmentation therapy with α₁-antitrypsin: patterns of use and adverse events. Chest 2003; 123: 1425-34.
3. Cox DW. α₁-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 alpha₁- antitrypsin gene and its mutations. Clinical consequences and strategies for therapy. Chest 1989; 95: 196-208.
5. Crystal RG. α₁-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 α₁-antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1718-25.
7. Leock YN, et al. Safety and tolerability of an intravenously administered alpha1-proteinase inhibitor at an increased infusion rate: a novel, randomized, placebo-masked, infusion rate-controlled, crossover study in healthy adults. Open Access Journal of Clinical Trials 2014; 6:55-61

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56805

Elaborado por: Kamada Ltd., Israel.

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

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Fecha de revisión: Febrero de 2015

Versión:



PROYECTO DE RÓTULO

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

Para administración intravenosa únicamente

VENTA BAJO RECETA
Industria de Israel

Envase conteniendo:

1 frasco ampolla de un solo uso de 50 ml.
1 aguja con filtro estéril de un solo uso.

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

Conservar GLASSIA® a 2° – 8°C.

Puede almacenarse hasta un mes a temperaturas menores a 25°C. Una vez a temperatura ambiente, no refrigerar.

No congelar.

GLASSIA® no contiene conservantes, ni látex.

Administrar el producto llevado a temperatura ambiente dentro de las 3 horas de haber preparado la perfusión. Descartar la solución remanente

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.805

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

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

8198 TUTEUR



Elaborado por: Kamada Ltd., Israel.

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

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

CV