



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

DISPOSICIÓN Nº 5371

BUENOS AIRES, 16 SEP 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013514-09-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. 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 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 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).

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.



DISPOSICIÓN N° 5371

Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.7.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, 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 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 N° 1490/92 y N° 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



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N°

5 3 7 1

especialidad medicinal de nombre comercial GAMUNEX y nombre/s genérico/s INMUNOGLOBULINA HUMANA INTRAVENOSA AL 10%, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2° - 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 3° - 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 4° - 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.

ARTICULO 5°- 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.

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



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

DISPOSICIÓN N° 5 3 7 1

ARTICULO 7° - 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 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°:1-0047-0000-013514-09-3

DISPOSICIÓN N°: 5 3 7 1.

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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: 5371

Nombre comercial: GAMUNEX

Nombre/s genérico/s: INMUNOGLOBULINA HUMANA INTRAVENOSA AL 10%

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: TALECRIS
BIOTHERAPEUTICS INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 4101 Research Commons, 79 TW Alexander
Drive, Research Triangle Park, NC 27709.

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

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

Forma farmacéutica: SOLUCION P/INFUSION.

Nombre Comercial: GAMUNEX

Clasificación ATC: J06B

Indicación/es autorizada/s: Inmunodeficiencia humoral Primaria: Está indicado como terapia

[Handwritten signature]



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.7.

de reemplazo en estados de inmunodeficiencia humoral primaria. Esto incluye, entre otros, la agammaglobulinemia congénita, la inmunodeficiencia variable común, la inmunodeficiencia ligada al cromosoma X, el síndrome de Wiskott- Aldrich, e inmunodeficiencias combinadas severas. Púrpuras trombocitopénica idiopática (PTI): a fin de aumentar rápidamente el recuento de plaquetas, para prevenir hemorragias o para permitir a un paciente con PTI someterse a cirugía. Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC): para mejorar la discapacidad o deterioro neuromuscular y como terapia de mantenimiento para evitar recaídas.

Concentración/es: 100 MG / ML de INMUNOGLOBULINA G.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: INMUNOGLOBULINA G 100 MG / ML.

Excipientes: GLICINA 15 MG / ML, AGUA C.S.P ML.

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: INTRAVENOSA.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA.

Presentación: FRASCO AMPOLLA CONTENIENDO 10, 25, 50, 100 Y 200 ML

Contenido por unidad de venta: FRASCO AMPOLLA CONTENIENDO 10, 25, 50, 100 Y 200 ML.

Período de vida Útil: 36 meses



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

Forma de conservación: A TEMPERATURA DE 2° C A 8° C. A TEMPERATURA DE 25 GRADOS SOLO DURANTE 6 MESES. DESPUES DEBERA DESECHARSE. NO CONGELAR.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

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

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: TALECRIS BIOTHERAPEUTICS INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 4101 Research Commons, 79 TW Alexander Drive, Research Triangle Park, NC 27709.

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

DISPOSICIÓN N°: 5371

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
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 inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: _____


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



5371

PROYECTO DE RÓTULO

GAMUNEX®

**Inmunoglobulina endovenosa (Humana), 10 %
Purificada por Caprilato / Cromatografía**

Venta bajo receta

Industria Norteamericana

**ÚNICAMENTE PARA USO ENDOVENOSO.
No contiene conservantes.**

CONTENIDO

1 frasco ampolla de dosis única.

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de solución para perfusión de 10 ml contiene:

Inmunoglobulina endovenosa (Humana)	1 g
Glicina	0,15 g
Agua para inyectable c.s.p.	10 ml

Conservar entre 2°C – 8°C. No congelar.

"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

Elaborado por: Talecris Biotherapeutics, Inc., EE.UU.

Representantes exclusivos en la República Argentina: Tuteur S.A.C.I.F.I.A., Av.

Juan de Garay 842/48, C.A.B.A., Argentina.

Dirección Técnica: Josefina L. Gaeta, Farmacéutica.

Especialidad Médica autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Lote N°:

Fecha de Vto.:

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

Ricardo M. López
 Apoderado
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

**PROYECTO DE RÓTULO****GAMUNEX®****Inmunoglobulina endovenosa (Humana), 10 %****Purificada por Caprilato / Cromatografía**

Venta bajo receta

Industria Norteamericana


ÚNICAMENTE PARA USO ENDOVENOSO.**No contiene conservantes.****CONTENIDO**

1 frasco ampolla de dosis única.

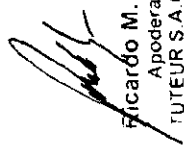
COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de solución para perfusión de 25 ml contiene:

Inmunoglobulina endovenosa (Humana)	2,5 g
Glicina	0,375 g
Agua para inyectable c.s.p.	25 ml



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



Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Conservar entre 2°C – 8°C. No congelar

"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**Elaborado por:** Talecris Biotherapeutics, Inc., EE.UU.**Representantes exclusivos en la República Argentina:** Tuteur S.A.C.I.F.I.A., Av.

Juan de Garay 842/48, C.A.B.A., Argentina.

Dirección Técnica: Josefina L. Gaeta, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Lote N°:

Fecha de Vto.:



5371

PROYECTO DE RÓTULO**GAMUNEX®****Inmunoglobulina endovenosa (Humana), 10 %****Purificada por Caprilato / Cromatografía**

Venta bajo receta

Industria Norteamericana

ÚNICAMENTE PARA USO ENDOVENOSO.**No contiene conservantes.****CONTENIDO**

1 frasco ampolla de dosis única.

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de solución para perfusión de 50 ml contiene:

Inmunoglobulina endovenosa (Humana)	5 g
Glicina	0,75 g
Agua para inyectable c.s.p.	50 ml

Conservar entre 2°C – 8°C. No congelar.

"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**Elaborado por:** Talecris Biotherapeutics, Inc., EE.UU.**Representantes exclusivos en la República Argentina:** Tuteur S.A.C.I.F.I.A., Av.

Juan de Garay 842/48, C.A.B.A., Argentina.

Dirección Técnica: Josefina L. Gaeta, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

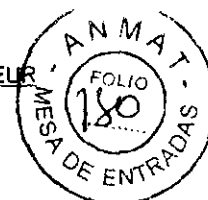
Certificado N°:

Lote N°:

Fecha de Vto.:

arm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Ricardo M. Lopez
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

**PROYECTO DE RÓTULO****GAMUNEX®****Inmunoglobulina endovenosa (Humana), 10 %****Purificada por Caprilato / Cromatografía**

Venta bajo receta

Industria Norteamericana

ÚNICAMENTE PARA USO ENDOVENOSO.**No contiene conservantes.****CONTENIDO**

1 frasco ampolla de dosis única.

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de solución para perfusión de 100 ml contiene:

Inmunoglobulina endovenosa (Humana)	10 g
Glicina	1,5 g
Agua para inyectable c.s.p.	100 ml

Conservar entre 2°C – 8°C. No congelar.

"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**Elaborado por:** Talecris Biotherapeutics, Inc., EE.UU.**Representantes exclusivos en la República Argentina:** Tuteur S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, C.A.B.A., Argentina.**Dirección Técnica:** Josefina L. Gaeta, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Lote N°:

Fecha de Vto.:

Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

5371



PROYECTO DE RÓTULO

GAMUNEX®

**Inmunoglobulina endovenosa (Humana), 10 %
Purificada por Capilato / Cromatografía**

Venta bajo receta

Industria Norteamericana

**ÚNICAMENTE PARA USO ENDOVENOSO.
No contiene conservantes.**

CONTENIDO

1 frasco ampolla de dosis única.

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de solución para perfusión de 200 ml contiene:

Inmunoglobulina endovenosa (Humana)	20 g
Glicina	3 g
Agua para inyectable c.s.p.	200 ml

arm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Conservar entre 2°C – 8°C. No congelar.

"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

Elaborado por: Talecris Biotherapeutics, Inc., EE.UU.

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

Dirección Técnica: Josefina L. Gaeta, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Lote N°:

Fecha de Vto.:



PROYECTO DE PROSPECTO

VENTA BAJO RECETA

Industria Norteamericana

GAMUNEX®

Inmunoglobulina Endovenosa (Humana), 10% Purificada por Caprilato / Cromatografía

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de solución

para perfusión de:.....

contiene:

	10 ml	25 ml	50 ml	100 ml	200 ml
Inmunoglobulina Endovenosa (Humana)	1 g	2,5 g	5 g	10 g	20 g
Glicina	0,15 g	0,375 g	0,75 g	1,5 g	3 g
Agua para inyección c.s.p.	10 ml	25 ml	50 ml	100 ml	200 ml

DESCRIPCIÓN

GAMUNEX® es una solución estéril de inmunoglobulina humana lista para usarse para administración por vía intravenosa. GAMUNEX® consiste en 9% – 11% de proteína en glicina 0,16 – 0,24 M. No menos del 98% de la proteína contiene la movilidad electroforética de la gammaglobulina. GAMUNEX® contiene niveles traza de fragmentos, IgA (promedio de 0,046 mg/mL), e IgM. La distribución de las subclases de IgG es similar a la que se encuentra en suero normal. Las dosis de 1 g/kg de GAMUNEX® corresponden a una dosis de glicina de 0,15 g/kg. Aunque se han reportado efectos tóxicos de la glicina, las dosis y velocidades de la administración fueron 3 – 4 veces mayores a las de GAMUNEX®. En otro estudio, se demostró que las dosis en bolo intravenoso de 0,44 g/kg de glicina no estaban asociadas con efectos adversos graves. El caprilato es un ácido graso saturado de cadena mediana (C8) de origen vegetal. Los ácidos grasos de cadena mediana se consideran esencialmente no tóxicos. Los sujetos humanos que reciben ácidos grasos de cadena mediana han tolerado dosis parenterales de 3,0 a 9,0 g/kg/día por períodos de varios meses sin efectos adversos. Las concentraciones residuales de caprilato en el envase final no son mayores a 0,216 g/L (1,3 mmol/L). La capacidad amortiguadora de pH medida es de 35 mEq/L y la osmolalidad es de 258 mOsmol/kg de solvente, lo cual es cercano a la osmolalidad fisiológica (285 – 295 mOsmol/kg). El pH de GAMUNEX® es de 4,0 – 4,5. GAMUNEX® no contiene conservadores ni látex.

GAMUNEX® se elabora a partir de grandes pools de plasma humano mediante una combinación de fraccionamiento con etanol en frío, precipitación con caprilato y filtración, y cromatografía de intercambio aniónico. La isotonicidad se alcanza por la adición de glicina. GAMUNEX® se incuba en el envase final (a un pH bajo de 4,0 – 4,3), por un mínimo de 21 días, de 23° a 27°C. El producto está destinado para administración intravenosa.

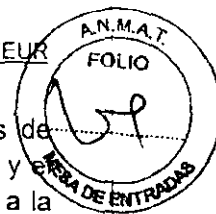
La capacidad del proceso de elaboración para eliminar y/o inactivar virus encapsulados y no encapsulados ha sido validada por estudios de inoculación en laboratorio en un modelo de procesos a baja escala, usando los siguientes virus encapsulados y no encapsulados: virus de inmunodeficiencia humana, tipo I (VIH-1) como el virus relevante para VIH-1 y VIH-2;

Agosto/2009

Ricardo M. López
ApoDERADO
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagni
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

1



virus de la diarrea viral bovina (BVDV) como modelo del virus de hepatitis C; virus de pseudorrabia (PRV) como modelo de grandes virus de ADN (por ej., virus del herpes); y virus Reo de tipo 3 (Reo) como modelo de virus no encapsulados y por su resistencia a la inactivación física y química; virus de hepatitis A (VHA) como virus no encapsulado relevante, y parvovirus porcino (PPV) como modelo de parvovirus humano B19.

La reducción general de virus fue calculada sólo de las etapas que fueron mecánicamente independientes unas de otras y verdaderamente aditivas. Además, cada etapa fue verificada para proporcionar una reducción de virus potente a través del rango de producción para los parámetros de operación claves.

Tabla 1: Reducción del Virus en log₁₀

Paso del Proceso	Reducción del Virus en log ₁₀					
	Virus encapsulados			Virus no encapsulados		
	VIH	PRV	BVDV	Reo	VHA	PPV
Precipitación con Caprilato / Filtración en Profundidad	C/I ^a	C/I	2,7	≥3,5	≥3,6	4,0
Incubación con Caprilato	≥ 4,5	≥4,6	≥4,5	NA ^b	NA	NA
Filtración en Profundidad ^d	CAP ^c	CAP	CAP	≥4,3	≥2,0	3,3
Cromatografía en columna	≥3,0	≥3,3	4,0	≥4,0	≥1,4	4,2
Incubación a pH bajo (21 días)	≥6,5	≥4,3	≥5,1	NA	NA	NA
Reducción Global	≥14,0	≥12,2	≥16,3	≥7,5	≥5,0	8,2

^a C/I — La interferencia por caprilato excluyó la determinación de virus para este paso. Aunque es probable que ocurra eliminación de virus en el paso de precipitación con caprilato / filtración en profundidad, BVDV es el único virus encapsulado para el cual es detectable la reducción. La presencia de caprilato impide la detección de otros virus con envoltura, menos resistentes y por consiguiente su eliminación no puede evaluarse.

^b No Aplicable — Este paso no tiene efecto sobre virus no encapsulados.

^c CAP — La presencia de caprilato en el proceso, en esta etapa, impide la detección de virus encapsulados y su eliminación no puede evaluarse.

^d Ocurre cierta superposición mecánica entre la filtración en profundidad y otros pasos. Por consiguiente, se ha elegido excluir este paso de los cálculos de la reducción viral global.

Además, el proceso de elaboración fue investigado en cuanto a su capacidad para reducir la infectividad de un agente experimental de encefalopatía espongiforme transmisible (TSE), considerado como modelo para los agentes vCJD y CJD.

Varias de las etapas individuales de producción en el proceso de elaboración de GAMUNEX® han demostrando reducir la infectividad de TSE de ese agente modelo experimental. Las etapas de reducción de TSE incluyen dos filtraciones en profundidad (en secuencia, un total de ≥ 6,6 logs). Estos estudios proporcionan seguridad razonable de que bajos niveles de infectividad por los agentes CJD/vCJD, si están presentes en el material de partida, se eliminarían.

INDICACIONES

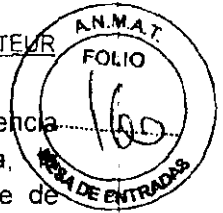
GAMUNEX® es una solución de inmunoglobulina intravenosa (humana) al 10% indicada para el tratamiento de:

Inmunodeficiencia humoral primaria (IP)

Agosto/2009

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Fernando Castagnoli
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



GAMUNEX® está indicado como terapia de reemplazo en estados de inmunodeficiencia humoral primaria. Esto incluye, entre otros, la agammaglobulinemia congénita, inmunodeficiencia variable común, la agammaglobulinemia ligada al X, el síndrome de Wiskott-Aldrich, e inmunodeficiencias combinadas severas.

Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)

GAMUNEX® está indicado en casos de púrpura trombocitopénica idiopática a fin de aumentar rápidamente los recuentos de plaquetas para prevenir hemorragias o para permitir a un paciente con PTI someterse a cirugía.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)

GAMUNEX® está indicado para el tratamiento de PDIC para mejorar la discapacidad o deterioro neuromuscular y como terapia de mantenimiento para evitar las recaídas.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

Tratamiento de la inmunodeficiencia humoral primaria

GAMUNEX® provee un amplio espectro de anticuerpos opsonicos e IgG neutralizantes contra bacterias o sus toxinas. El mecanismo de acción en IP no se ha aclarado completamente.

Tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática

El mecanismo de acción de dosis elevadas de inmunoglobulinas en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) no se ha aclarado completamente.

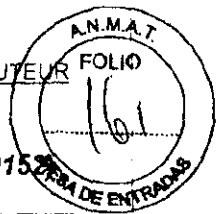
Tratamiento de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica

El mecanismo de acción preciso en PDIC no se ha aclarado completamente.

Farmacocinética

Se llevaron a cabo dos ensayos aleatorios cruzados farmacocinéticos con GAMUNEX® en 38 sujetos con inmunodeficiencias humorales primarias, a quienes se les administraron 3 perfusiones del producto de prueba a una dosis de 100-600 mg/kg de peso corporal por perfusión, con 3 ó 4 semanas de diferencia. Un ensayo comparó las características farmacocinéticas de GAMUNEX® con las de GAMIMUNE® N, 10%, (Estudio 100152), y otro ensayo comparó la farmacocinética de GAMUNEX® (10% de potencia) con una concentración de 5% de este producto (Estudio 100174). La relación de las medias geométricas de mínimos cuadrados para los niveles máximos de IgG normalizada por la dosis de GAMUNEX® y de GAMIMUNE® N, 10% fue de 0,996. El valor correspondiente para el área bajo la curva normalizada por la dosis (AUC) de los niveles de IgG fue de 0,990. Los resultados de ambos parámetros farmacocinéticos estuvieron dentro de los límites preestablecidos de 0,080 y de 1,25. Se obtuvieron resultados similares en la comparación de GAMUNEX®, 10% con un 5% de concentración de GAMUNEX®.

Los principales parámetros farmacocinéticos de GAMUNEX®, medidos como IgG total en el Estudio 100152 se muestran a continuación:



Parámetros farmacocinéticos de GAMUNEX® y GAMIMUNE® N 10% (Estudio 10015)

	GAMUNEX®				GAMIMUNE® N 10%			
	N	Prom.	DE	Mediana	N	Prom.	DE	Mediana
Cmax (mg/ml)	17	19,04	3,06	19,71	17	19,31	4,17	19,30
Cmax-norm (kg/ml)	17	0,047	0,007	0,046	17	0,047	0,008	0,047
AUC(0-tn) ^a (mg*hr/ml)	17	6746,48	1348,13	6949,47	17	6854,17	1425,08	7119,86
AUC(0-tn)norm ^a (kg*hr/ml)	17	16,51	1,83	16,95	17	16,69	2,04	16,99
T _{1/2} ^b (días)	16	35,74	8,69	33,09	16	34,27	9,28	31,88

^a AUC parcial: definida como la concentración antes de la dosis respecto de la última concentración común entre ambos períodos de tratamiento en el mismo paciente.

^b Sólo fueron válidos 15 sujetos para el análisis de T_{1/2}

Los dos ensayos farmacocinéticos con GAMUNEX® muestran que la curva de concentración de IgG/tiempo sigue una pendiente bifásica con una fase de distribución de unos 5 días caracterizada por una caída en los niveles séricos de IgG a alrededor de 65 – 75% de los niveles máximos alcanzados inmediatamente después de la perfusión. Esta fase es seguida por una fase de eliminación con una media vida de aproximadamente 35 días. Los niveles más bajos de IgG fueron medidos durante nueve meses en el ensayo de equivalencia terapéutica (100175). Los niveles más bajos promedio fueron de $7,8 \pm 1,9$ mg/mL para el grupo de tratamiento con GAMUNEX® y de $8,2 \pm 2,0$ mg/mL para el grupo de control con GAMIMUNE® N, 10%.

DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Solo para uso por vía intravenosa.

GAMUNEX® consiste en 9% – 11% de proteína en 0,16 – 0,24 M de glicina. La capacidad amortiguadora de GAMUNEX es de 35,0 mEq/L (0,35 mEq/g de proteína). Por lo tanto, una dosis de 1 g/kg de peso corporal representa una carga de ácido de 0,35 mEq/kg de peso corporal. La capacidad amortiguadora total de la sangre entera en un individuo normal es de 45 – 50 mEq/L de sangre, ó 3,6 mEq/kg de peso corporal. De este modo, la carga de ácido liberada con una dosis de 1 g/kg de GAMUNEX®, sería neutralizada por la capacidad amortiguadora de la sangre entera solamente, aún cuando la dosis fuera perfundida instantáneamente.

Preparación y manejo

- GAMUNEX® deberá inspeccionarse visualmente en cuanto a materia particulada y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. No lo utilice si está turbio.
- No congelar. No se deberán usar soluciones que hayan sido congeladas.
- El frasco ampolla de GAMUNEX® es para uso único. GAMUNEX® no contiene conservantes. Cualquier frasco ampolla que haya sido penetrado deberá usarse de inmediato. Los frascos ampolla parcialmente usados deberán desecharse.
- Se debe perfundir GAMUNEX® usando una línea aparte por sí sola, sin mezclar con otras soluciones o medicamentos intravenosos que el paciente pudiera estar recibiendo.

- GAMUNEX® no es compatible con solución salina. Si se requiere dilución, GAMUNEX® puede ser diluido con dextrosa en agua al 5% (D/A 5%). No se han evaluado otras interacciones o compatibilidades farmacológicas.
- El contenido de los frascos ampolla debe transferirse a bolsas esterilizadas para perfusión bajo condiciones asépticas e perfundirse dentro de las 8 horas después de la transferencia.
- No debe mezclarse con productos de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) de otros fabricantes.
- No usar después de la fecha de vencimiento.

Tratamiento de la inmunodeficiencia humoral primaria

Debido a que existen diferencias significativas en la vida media de IgG entre los pacientes con inmunodeficiencias primarias, la frecuencia y cantidad de terapia con inmunoglobulina pueden variar entre un paciente y otro. Se puede determinar la cantidad adecuada monitoreando la respuesta clínica.

La dosis de GAMUNEX® para terapia de reemplazo en enfermedades de inmunodeficiencia primaria es de 300 a 600 mg/kg de peso corporal (3 – 6 mL/kg) administrada cada 3 a 4 semanas. La dosis puede ser ajustada con el tiempo para lograr los niveles mínimos y respuestas clínicas deseadas.

Si un paciente recibe de manera habitual una dosis de menos de 400 mg/kg de GAMUNEX® cada 3 a 4 semanas (menos de 4 mL/kg) y está en riesgo de exposición al sarampión (es decir, se traslada a un área endémica de sarampión), debe administrarse una dosis de por lo menos 400 mg/kg (4 mL/kg) justo antes de la exposición esperada al sarampión. Si un paciente ha estado expuesto al sarampión, se debe administrar una dosis de 400 mg/kg (4 mL/kg) tan pronto como sea posible después de la exposición.

Tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática

GAMUNEX® puede ser administrado en una dosis total de 2 g/kg, dividida en dos dosis de 1 g/kg (10 mL/kg), administradas en dos días consecutivos o en cinco dosis de 0,4 g/kg (4 mL/kg) administradas en cinco días consecutivos. Si después de la administración de la primera de dos dosis diarias de 1 g/kg (10 mL/kg), se observa un aumento adecuado en el recuento de plaquetas a las 24 horas, se podría retener la segunda dosis de 1 g/kg de peso corporal.

Cuarenta y ocho sujetos con PTI fueron tratados con 2 g/kg de GAMUNEX®, divididos en dos dosis de 1 g/kg (10 mL/kg), administradas en dos días consecutivos. Con este régimen de dosificación, 35/39 sujetos (90%) respondieron con un recuento de plaquetas de $\leq 20 \times 10^9/L$ a $\geq 50 \times 10^9/L$ dentro de 7 días después del tratamiento.

No se recomienda el régimen con dosis altas (1 g/kg por 1-2 días) en individuos con volúmenes de líquidos expandidos o donde el volumen de líquidos podría ser preocupante.

Tratamiento de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica

GAMUNEX® puede ser administrado inicialmente como una carga total de 2 g/kg (20 mL/kg) administrada en dosis divididas durante dos a cuatro días consecutivos. GAMUNEX® puede ser administrado como una perfusión de mantenimiento de 1 g/kg (10 mL/kg), administrada en 1 día o dividida en dos dosis de 0,5 g/kg (5 mL/kg) administradas en dos días consecutivos, cada 3 semanas.



Administración

GAMUNEX® deberá inspeccionarse visualmente en cuanto a materia particulada y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. No usar si está turbio y/o se observa decoloración.

Adminístrese únicamente por vía intravenosa. GAMUNEX® debe estar a temperatura ambiente durante la administración.

Sólo se deberán usar agujas de calibre 18 para penetrar el tapón para administrar el producto de los frascos ampolla de 10 mL; sólo deberán usarse agujas de calibre 16 o guías de perfusión con frascos ampolla de 25 mL y mayores. Las agujas o guías de perfusión sólo deberán insertarse una vez y estar dentro del área del tapón delimitado por el anillo en elevado. Se deberá penetrar el tapón en forma perpendicular al plano del mismo dentro del anillo.

Tamaño del frasco ampolla de GAMUNEX®	Calibre de la aguja para penetrar el tapón
10 ml	Calibre 18
25, 50, 100, 200 ml	Calibre 16

Cualquier frasco ampolla que se haya abierto deberá usarse de inmediato. Los frascos ampolla parcialmente usados deberán desecharse.

Si se requiere dilución, GAMUNEX® puede ser diluido con dextrosa en agua al 5% (D/A 5%).

Velocidad de administración

Se recomienda que GAMUNEX® sea inicialmente perfundido a una velocidad de 0,01 mL/kg por minuto (1 mg/kg por minuto) durante los primeros 30 minutos. Si es bien tolerado, la velocidad puede ser incrementada gradualmente hasta un máximo de 0,08 mL/kg por minuto (8 mg/kg por minuto).

Indicación	Velocidad de Perfusión inicial (primeros 30 minutos)	Velocidad máxima de Perfusión (si es tolerada)
IP	1 mg/kg/min	8 mg/kg/min
PTI	1 mg/kg/min	8 mg/kg/min
PDIC	2mg/kg/min	8 mg/kg/min

Algunas reacciones adversas severas al fármaco podrían estar relacionadas con la velocidad de la perfusión. Retardar o suspender la perfusión usualmente permite que los síntomas desaparezcan de inmediato.

Se debe asegurar que los pacientes con insuficiencia renal preexistente no sufran depleción de volumen; suspenda GAMUNEX® si la función renal se deteriora.

En los pacientes con riesgo de disfunción renal o eventos tromboembólicos, administre GAMUNEX® a la velocidad de perfusión mínima practicable.

GAMUNEX® no es compatible con solución salina. Si se requiere dilución, GAMUNEX® puede ser diluido con dextrosa en agua al 5% (D/A 5%). No se han evaluado otras interacciones o compatibilidades farmacológicas.



CONTRAINDICACIONES

GAMUNEX® está contraindicado en individuos con reacciones agudas y severas de hipersensibilidad a la inmunoglobulina (humana).

GAMUNEX® contiene cantidades traza de IgA. Está contraindicado en pacientes con deficiencia de IgA que presenten anticuerpos contra IgA y antecedentes de hipersensibilidad. (Ver **DESCRIPCIÓN**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se ha informado que los productos que contienen Inmunoglobulina Intravenosa (Humana) están asociados con disfunción renal, insuficiencia renal aguda, nefrosis osmótica y muerte. Los pacientes predispuestos a insuficiencia renal aguda incluyen pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, edad superior a 65 años, depleción de volumen, sepsis, paraproteinemia, o pacientes que reciben fármacos nefrotóxicos conocidos. Especialmente en dichos pacientes, los productos que contienen IGIV deben administrarse en la menor concentración disponible y la mínima velocidad de perfusión practicable. Aunque que estos informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos autorizados que contienen IGIV, aquellos que contienen sacarosa como estabilizador resultaron una parte desproporcionada de la cantidad total. GAMUNEX® no contiene sacarosa. Se usa glicina, un aminoácido natural, como estabilizador.

Sensibilidad

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad severas. En caso de hipersensibilidad, la perfusión con IGIV debe suspenderse de inmediato y se debe iniciar el tratamiento apropiado. Deben disponerse inmediatamente de epinefrina para el tratamiento de una reacción de hipersensibilidad aguda y severa.

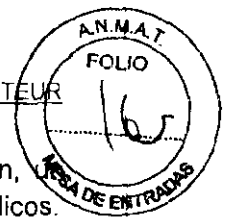
GAMUNEX® contiene cantidades traza de IgA (promedio de 46 µg/mL). Está contraindicado en pacientes con deficiencia de IgA que presenten anticuerpos contra IgA y antecedentes de hipersensibilidad.

Insuficiencia Renal

Asegurarse de que los pacientes no sufran depleción de volumen antes de iniciar la perfusión de IGIV. Un monitoreo periódico de la función renal y de la producción de orina es importante particularmente en pacientes que se cree que tengan un mayor riesgo potencial de desarrollar insuficiencia renal aguda. La función renal, incluyendo la medición del nitrógeno ureico en sangre (NUS)/creatinina sérica, deberá evaluarse antes de la perfusión inicial de GAMUNEX® y a partir de entonces nuevamente en intervalos apropiados. Si la función renal se deteriora, se deberá considerar la suspensión del producto. Para pacientes con posible riesgo de desarrollar disfunción renal y/o eventos trombóticos, podría ser prudente reducir la cantidad del producto perfundido por unidad de tiempo, perfundiendo GAMUNEX® a una velocidad menor a 8 mg IG/kg/min (0,08 mL/kg/min). (Ver **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**).

Hiperproteinemia

La hiperproteinemia, el aumento en la viscosidad sérica y la hiponatremia pueden ocurrir en pacientes que reciben terapia con IGIV. La hiponatremia probablemente sea una pseudohiponatremia, demostrada por una reducción de la osmolalidad sérica medida o un intervalo osmolar elevado. Es clínicamente crítico distinguir la verdadera hiponatremia de la pseudohiponatremia, ya que el tratamiento que tiene como objetivo disminuir el agua libre de



suero en pacientes con pseudohiponatremia puede causar la depleción de volumen, mayor aumento en la viscosidad sérica y una predisposición a los eventos tromboembólicos.

Eventos Trombóticos

Se han reportado eventos trombóticos asociados con IGIV. (Ver **REACCIONES ADVERSAS**) Los pacientes en riesgo puede incluir aquellos con un historial de aterosclerosis, factores de riesgos cardiovasculares múltiples, edad avanzada, rendimiento cardíaco deteriorado, trastornos de coagulación, períodos prolongados de inmovilización y/o conocimiento o sospecha de hiperviscosidad. Los riesgos y beneficios potenciales de IGIV deberán sopesarse contra los de terapias alternativas para todos los pacientes para los que se este considerando la administración IGIV. Se deberá considerar la evaluación la viscosidad sanguínea basal en pacientes con riesgo de sufrir hiperviscosidad, incluso en aquellos que presenten crioglobulinas, quilomicronemia / triacilgliceroles (triglicéridos) en ayunas marcadamente altos, o gammopatías monoclonales. (Ver **Pruebas de Laboratorio**).

Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se ha reportado que el síndrome de meningitis aséptica (SMA) ocurre de manera poco frecuente en asociación con el tratamiento de inmunoglobulina intravenosa (humana). La suspensión del tratamiento IGIV ha resultado en la remisión sin secuelas de SMA dentro de varios días. El síndrome generalmente comienza dentro de varias horas a dos días después del tratamiento con IGIV. Se caracteriza por signos y síntomas que incluyen cefalea severa, rigidez de la nuca, somnolencia, fiebre, fotofobia, movimientos dolorosos de los ojos, náuseas y vómitos. Estudios del líquido cefalorraquídeo (CSF) con frecuencia resultan positivos con pleocitosis hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de las series granulocíticas, y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dL. Los pacientes que muestran dichos signos y síntomas deberán someterse a un examen neurológico completo, incluyendo los estudios del líquido cefalorraquídeo, para eliminar otras causas de meningitis. Parece que los pacientes con antecedentes de migraña pueden ser más susceptibles.

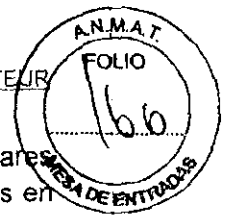
Hemólisis

Los productos de inmunoglobulina intravenosa (humana) (IGIV) pueden contener anticuerpos de los grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento *in vivo* de los glóbulos rojos con inmunoglobulina, causando una reacción positiva de antiglobulina directa y, en casos poco comunes, hemólisis. Se puede desarrollar una anemia hemolítica posterior a la terapia IGIV debido a una mejora del secuestro de glóbulos rojos. (Ver **REACCIONES ADVERSAS: Anormalidades de Laboratorio**) Los receptores de IGIV deben ser vigilados para detectar los signos y síntomas clínicos de hemólisis. (Ver **Pruebas de Laboratorio**) Si después de la perfusión con IGIV hay signos y síntomas presentes de la hemólisis, se deberá realizar las pruebas de laboratorio confirmatorios pertinentes.

Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (LPART)

Ha habido reportes de edema pulmonar no cardiogénico [lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (LPART)] en pacientes en los que se ha administrado IGIV. LPART se caracteriza por dificultad respiratoria severa, edema pulmonar, hipoxemia, función ventricular izquierda normal y fiebre, y comúnmente ocurre dentro de 1-6 horas después de la transfusión.

Los pacientes con LPART pueden ser manejados usando terapia con oxígeno con apoyo ventilatorio adecuado.



Los receptores de IGIV deberán ser monitoreados en cuanto a reacciones pulmonares adversas. Si se sospecha de LPART, se deberán realizar las pruebas correspondientes en cuanto a la presencia de anticuerpos antineutrófilos tanto en el producto como en el suero del paciente. (Ver **Pruebas de Laboratorio**)

Sobrecarga de volumen

No se recomienda el régimen con dosis altas (1 g/kg x 1-2 días) en individuos con volúmenes de líquido expandido o donde el volumen de líquido podría ser preocupante.

General

Debido a que este producto se produce a partir de sangre humana, puede implicar un riesgo de transmisión de agentes infecciosos, por ej., virus y, en teoría, del agente Creutzfeldt-Jakob (CJD). El médico deberá analizar los riesgos y beneficios de este producto con el paciente antes de prescribírselo o administrárselo.

Pruebas de laboratorio

Si hay signos y/o síntomas presentes de hemólisis después de una perfusión IGIV, se deberán hacer las pruebas de laboratorio confirmatorias correspondientes.

Si se sospecha de LPART, se deberán realizar las pruebas correspondientes en cuanto a la presencia de anticuerpos antineutrófilos tanto en el producto como en el suero del paciente.

Debido a un mayor riesgo potencial de trombosis, se deberá considerar la evaluación de la viscosidad sanguínea basal en pacientes con riesgo de sufrir hiperviscosidad, incluyendo aquellos con crioglobulinas, quilomicronemia / triacilglicérols (triglicéridos) en ayunas marcadamente altos, o gammopatías monoclonales.

Interacciones con otras drogas

GAMUNEX® puede ser diluido con dextrosa en agua al 5% (D/A 5%). No se ha evaluado la interacción de GAMUNEX® con otros fármacos ni soluciones intravenosas. Se recomienda que GAMUNEX® sea administrado por separado de otros fármacos o medicamentos que el paciente pueda estar recibiendo. El producto no deberá mezclarse con IGIVs de otros fabricantes.

La línea de perfusión se puede limpiar antes y después de la administración de GAMUNEX® con dextrosa en agua al 5%.

Varios anticuerpos transferidos pasivamente en preparaciones de inmunoglobulina pueden confundir los resultados de pruebas serológicas.

Los anticuerpos en GAMUNEX® pueden interferir con la respuesta a las vacunas virales vivas tales como sarampión, paperas y rubéola. Se debe informar a los médicos de terapias recientes con IGIVs, para que la administración de vacunas virales vivas, si está indicado, pueda demorarse de manera adecuada por 3 ó más meses a partir del momento de la administración de IGIV.

Embarazo Categoría C


No se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales con GAMUNEX®. Se desconoce si GAMUNEX® puede causar daño fetal cuando se administra en una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. Sólo se deberá administrar GAMUNEX® a una mujer embarazada si es claramente necesario.


Lactancia

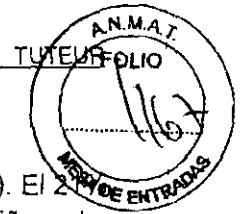
GAMUNEX® no ha sido evaluado en madres que amamantan.

Uso en pediatría

Agosto/2009


Ricardo M. López
Aptoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


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



Tratamiento de inmunodeficiencia primaria

GAMUNEX® fue evaluado en 18 sujetos pediátricos (rango de edades de 0-16 años). El 25% de los sujetos con IP (Estudio 100175) expuestos a GAMUNEX® eran niños. La farmacocinética, la seguridad y la eficacia fueron similares a las de los adultos con la excepción de que los vómitos fueron reportados con más frecuencia en pediatría (3 de 18 sujetos). No fue necesario hacer ajustes de dosis específicos de pediatría para alcanzar los niveles séricos de IgG. Un sujeto, un niño de 10 años de edad, murió repentinamente de miocarditis a los 50 días después de su segunda perfusión de GAMUNEX®. Se consideró que el fallecimiento no estuvo relacionado con GAMUNEX®.

Tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática

GAMUNEX® fue evaluado en 12 sujetos pediátricos con PTI aguda. El 25% de los sujetos con PTI aguda (Estudio 100176) expuestos a GAMUNEX® eran niños. La farmacocinética, la seguridad y la eficacia fueron similares a las de los adultos con la excepción de que la fiebre fue reportada con más frecuencia en pediatría (6 de 12 sujetos). No fue necesario hacer ajustes de dosis específicos de pediatría para alcanzar los niveles séricos de IgG.

Tratamiento de polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica

No se ha establecido la seguridad y efectividad de GAMUNEX® en sujetos pediátricos con PDIC.

Uso en Geriatria

Pacientes > 65 años de edad pueden tener un riesgo mayor de desarrollar ciertas reacciones adversas tales como eventos tromboembólicos e insuficiencia renal aguda.

Estudios clínicos de GAMUNEX® no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años de edad y mayores para determinar si respondían de manera diferente a los sujetos más jóvenes.

Estudios clínicos de GAMUNEX® por grupo de edades

Estudio Clínico	Indicación	Número de Sujetos	
		< 65 años de edad	≥ 65 años de edad
100175	IP	78	9
100152	IP	18	0
100174	IP	20	0
10039	IP	19	0
100213	PTI	22	6
100176	PTI	44	4
10038	PTI	18	3
100538	PDIC	44	15

Información para orientación de los pacientes

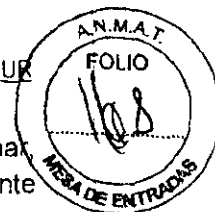
Se debe informar a los pacientes que reporten de inmediato a su médico lo siguiente:

- Signos y síntomas de insuficiencia renal, tales como la disminución de la producción de orina, aumento repentino de peso, retención de líquidos/edema, y/o falta de aliento.
- Signos y síntomas de meningitis aséptica, tales como dolor de cabeza, rigidez en el cuello, somnolencia, fiebre, sensibilidad a la luz, movimientos dolorosos de los ojos, náuseas y vómitos.
- Signos y síntomas de hemólisis, tales como fatiga, aumento de la frecuencia cardíaca, color amarillento de la piel o de los ojos, y color oscuro de la orina.

Agosto/2009

Ricardo M. López
Aprobado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagnè
Co-Director Técnico 10
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



- Signos y síntomas de LPART, tales como distrés respiratorio severo, edema pulmonar, hipoxemia, función ventricular izquierda normal y fiebre. LPART ocurre comúnmente dentro de 1 a 6 horas después de la transfusión.

Informe a los pacientes que GAMUNEX® se elabora de plasma humano y que puede contener agentes infecciosos que pueden causar enfermedades (por ej., virus y, en teoría, el agente CJD). Informe a los pacientes que se ha reducido el riesgo de que GAMUNEX® pueda transmitir un agente infeccioso mediante la selección de donadores de plasma en cuanto a la exposición previa a ciertos virus, al analizar el plasma donado por si hay ciertas infecciones por virus y al inactivar y/o eliminar ciertos virus durante la fabricación.

Informe a los pacientes que la administración de IgG puede interferir con la respuesta a vacunas virales vivas tales como sarampión, paperas y rubéola. Informe a los pacientes que avisen al médico a cargo de la vacunación sobre la terapia con GAMUNEX®.

REACCIONES ADVERSAS

Generales

La reacción adversa más grave observada en sujetos en estudios clínicos que recibieron GAMUNEX® para IP fue una exacerbación de la aplasia pura de glóbulos rojos autoinmune en un sujeto.

La reacción adversa más grave observada en sujetos en estudios clínicos que recibieron GAMUNEX® para PTI fue miocarditis, que ocurrió en un sujeto 50 días después de la perfusión del fármaco y no se consideró que estuviera relacionada con éste.

La reacción adversa más grave observada en sujetos en estudios clínicos que recibieron GAMUNEX® para PDIC fue embolismo pulmonar (EP) en un sujeto con antecedentes de EP.

Las reacciones adversas más comunes relacionadas con el fármaco, observadas a una tasa $\geq 5\%$ en sujetos con IP, fueron cefalea, tos, reacción en el lugar de la inyección, náuseas, faringitis y urticaria.

Las reacciones adversas más comunes relacionadas con el fármaco, observadas a una tasa $\geq 5\%$ en sujetos con PTI, fueron cefalea, vómitos, fiebre, náuseas, dolor de espalda y erupción cutánea.

Las reacciones adversas más comunes relacionadas con el fármaco, observadas a una tasa $\geq 5\%$ en sujetos con PDIC, fueron cefalea, fiebre, escalofrío, hipertensión, erupción cutánea, náuseas y astenia.

Reacciones adversas al fármaco en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones que varían ampliamente, las tasas observadas de las reacciones adversas no se pueden comparar directamente con las tasas de otros ensayos clínicos y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Pueden ocurrir eventos adversos similares a aquellos reportados previamente con la administración de productos con inmunoglobulina por vía intravenosa e intramuscular. Se han observado casos de meningitis aséptica reversible, migraña, casos aislados de anemia hemolítica reversible y aumentos reversibles en las pruebas de función hepática con GAMUNEX®.

Posiblemente puedan ocurrir reacciones anafilácticas inmediatas ($<0,01\%$). Se debe disponer de epinefrina para el tratamiento de cualquier reacción anafilactoide aguda. (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)

Agosto/2009

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

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



Tratamiento de la inmunodeficiencia humoral primaria

La siguiente tabla muestra el número de sujetos tratados con GAMUNEX® en ensayos clínicos para estudiar IP y el motivo de suspensión debida a eventos adversos:

Motivos para la suspensión debida a eventos adversos: Todos los estudios de IP

Número del estudio	Número de sujetos tratados con GAMUNEX®	Número de sujetos suspendidos debido a eventos adversos	Evento adverso
100152	18	0	-----
100174	20	1	Anemia hipocrómica con prueba de Coombs negativa*
100175	87	1	Aplasia pura de glóbulos rojos autoinmune*

* Según el investigador, ambos eventos fueron considerados como no relacionados con el fármaco del estudio.

En el estudio 100175, 9 sujetos en cada grupo de tratamiento fueron tratados previamente con medicamento no esteroide antes de la perfusión. Por lo general, se usó difenhidramina y acetaminofén.

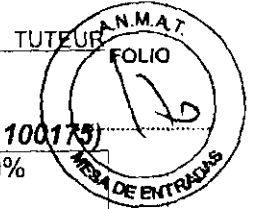
En la siguiente tabla se proporciona cualquier evento adverso en el ensayo 100175, sin tomar en consideración la evaluación de causalidad.

Sujetos con al menos un evento adverso sin tomar en consideración la causalidad (Estudio 100175)

Evento Adverso	GAMUNEX® N° de sujetos: 87 N° de sujetos con EA (porcentaje de todos los sujetos)	GAMIMUNE® N, 10% N° de sujetos: 85 N° de sujetos con EA (porcentaje de todos los sujetos)
Aumento de Tos	47 (54%)	46 (54%)
Rinitis	44 (51%)	45 (53%)
Faringitis	36 (41%)	39 (46%)
Cefalea	22 (25%)	28 (33%)
Fiebre	24 (28%)	27 (32%)
Diarrea	24 (28%)	27 (32%)
Asma	25 (29%)	17 (20%)
Náuseas	17 (20%)	22 (26%)
Dolor de oídos	16 (18%)	12 (14%)
Astenia	9 (10%)	13 (15%)

El subconjunto de los eventos adversos relacionados con el fármaco en el ensayo 100175, reportados por al menos el 5% de los sujetos durante el tratamiento de 9 meses, se proporciona en la siguiente tabla.

5371

**Sujetos con al menos un evento adverso relacionado con el fármaco (Estudio 100175)**

Evento adverso relacionado con el fármaco	GAMUNEX® N° de sujetos: 87 N° de sujetos con EA relacionado con el fármaco (porcentaje de todos los sujetos)	GAMIMUNE® N, 10% N° de sujetos: 85 N° de sujetos con EA relacionado con el fármaco (porcentaje de todos los sujetos)
Cefalea	7 (8%)	8 (9%)
Aumento de la tos	6 (7%)	4 (5%)
Reacción en el sitio de la inyección	4 (5%)	7 (8%)
Náuseas	4 (5%)	4 (5%)
Faringitis	4 (5%)	3 (4%)
Urticaria	4 (5%)	1 (1%)


Los eventos adversos, que fueron reportaron por al menos el 5% de los sujetos, también fueron analizados en cuanto a frecuencia y en relación con las perfusiones administradas. El análisis se muestra en la siguiente tabla.

Frecuencia de los eventos adversos (Estudio 100175)


Evento Adverso	GAMUNEX® N° de perfusiones: 825 N° de EA (porcentaje de todas las perfusiones)	GAMIMUNE® N N° de perfusiones: 865 N° de EA (porcentaje de todas las perfusiones)
Aumento de la tos		
<i>Todos</i>	154 (18,7%)	148 (17,1%)
<i>Relacionados con el fármaco</i>	14 (1,7%)	11 (1,3%)
Faringitis		
<i>Todos</i>	96 (11,6%)	99 (11,4%)
<i>Relacionados con el fármaco</i>	7 (0,8%)	9 (1,0%)
Cefalea		
<i>Todos</i>	57 (6,9%)	69 (8,0%)
<i>Relacionados con el fármaco</i>	7 (0,8%)	11 (1,3%)
Fiebre		
<i>Todos</i>	41 (5,0%)	65 (7,5%)
<i>Relacionados con el fármaco</i>	1 (0,1%)	9 (1,0%)
Náuseas		
<i>Todos</i>	31 (3,8%)	43 (5,0%)
<i>Relacionados con el fármaco</i>	4 (0,5%)	4 (0,5%)
Urticaria		
<i>Todos</i>	5 (0,6%)	8 (0,9%)
<i>Relacionados con el fármaco</i>	4 (0,5%)	5 (0,6%)

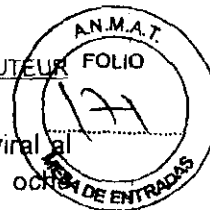
El número promedio de eventos adversos por perfusión que ocurrieron durante o el mismo día que la perfusión fue de 0,21 en ambos grupos de tratamiento, GAMUNEX® y GAMIMUNE® N, Inmunoglobulina Intravenosa (humana), 10%.

En los tres ensayos en inmunodeficiencias humorales primarias, la velocidad de perfusión máxima fue de 0,08 mL/kg/min (8 mg/kg/min). La velocidad de la perfusión se redujo en 11 de los 222 sujetos expuestos (7 GAMUNEX®, 4 GAMIMUNE® N, 10%) en 17 ocasiones. En la mayoría de los casos, el motivo principal fue la presencia de ronchas/urticaria, comezón, dolor o reacción en el sitio de la perfusión, ansiedad o cefalea de leves a moderados. Hubo un caso de escalofrío severo. No hubo reacciones anafilácticas o anafilactoides al GAMUNEX® o al GAMIMUNE® N, 10%.


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Agosto/2009


Farm. Edgardo Castagnoli 13
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



En el ensayo 100175, se extrajeron muestras séricas para monitorear la seguridad viral al inicio y una semana después de la primera perfusión (en cuanto a parvovirus B19), ocho y dieciséis semanas después de la primera y quinta perfusiones, y 16 semanas después de la primera y quinta perfusiones de IGIV (en cuanto a hepatitis C) y en cualquier momento de la interrupción prematura del estudio. Se monitorearon los marcadores virales de hepatitis C, hepatitis B, VIH-1 y parvovirus B19 mediante pruebas de ácidos nucleicos [NAT, reacción en cadena de la polimerasa (PCR)] y pruebas serológicas. No hubo hallazgos emergentes del tratamiento de transmisión viral ya sea con GAMUNEX® o con GAMIMUNE® N, 10%.

Tratamiento de la Púrpura Trombocitopénica Idiopática

La siguiente tabla muestra el número de sujetos tratados con GAMUNEX® en ensayos clínicos para estudiar PTI, y el motivo de la suspensión debido a eventos adversos:

Motivos de la suspensión debido a eventos adversos: Todos los estudios de PTI

Número del estudio	Número de sujetos tratados con GAMUNEX®	Número de sujetos suspendidos debido a eventos adversos	Evento adverso
100213	28	1	Urticaria
100176	48	1	Cefalea, fiebre, vómitos

Un sujeto, un niño de 10 años de edad, murió repentinamente de miocarditis a los 50 días de su segunda perfusión de GAMUNEX®. Se consideró que el fallecimiento no se relacionó con GAMUNEX®.

El protocolo no permitió la premedicación con corticoesteroides. Doce (12) sujetos con PTI tratados en cada grupo de tratamiento fueron tratados previamente con medicamento antes de la perfusión. Por lo general, se usó difenhidramina y/o acetaminofén. Más del 90% de los eventos adversos observados relacionados con el fármaco fueron de leves a moderados en severidad y de naturaleza transitoria.

La velocidad de la perfusión se redujo en 4 de los 97 sujetos expuestos (1 GAMUNEX®, 3 GAMIMUNE® N, 10%) en 4 ocasiones. Los motivos reportados fueron cefalea, náuseas y fiebre de leves a moderados. No hubo reacciones anafilácticas o anafilactoides al GAMUNEX® o al GAMIMUNE® N, 10%.

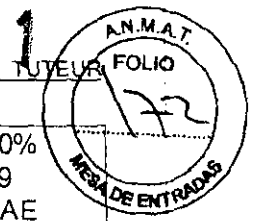
Cualquier evento adverso en el ensayo 100176, sin tomar en consideración la evaluación de causalidad, reportado por al menos el 5% de los sujetos durante el ensayo de 3 meses se proporciona en la siguiente tabla.

Sujetos con al menos un evento adverso sin tomar en consideración la causalidad (Estudio 100176)

Evento Adverso	GAMUNEX® N° de sujetos: 48 N° de sujetos con AE (porcentaje de todos los sujetos)	GAMIMUNE® N, 10% N° de sujetos: 49 N° de sujetos con AE (porcentaje de todos los sujetos)
Cefalea	28 (58%)	30 (61%)
Equimosis, Púrpura	19 (40%)	25 (51%)
Hemorragia (Todos los sistemas)	14 (29%)	16 (33%)
Epistaxis	11 (23%)	12 (24%)
Petequias	10 (21%)	15 (31%)
Fiebre	10 (21%)	7 (14%)
Vómitos	10 (21%)	10 (20%)
Náuseas	10 (21%)	7 (14%)
Trombocitopenia	7 (15%)	8 (16%)

5371

GAMUNEX®, Inmunoglobulina Endovenosa (Humana) 10%



Evento Adverso	GAMUNEX® N° de sujetos: 48 N° de sujetos con AE (porcentaje de todos los sujetos)	GAMIMUNE® N, 10% N° de sujetos: 49 N° de sujetos con AE (porcentaje de todos los sujetos)
Lesión accidental	6 (13%)	8 (16%)
Rinitis	6 (13%)	6 (12%)
Faringitis	5 (10%)	5 (10%)
Rash (erupción)	5 (10%)	6 (12%)
Prurito	4 (8%)	1 (2%)
Astenia	3 (6%)	5 (10%)
Dolor abdominal	3 (6%)	4 (8%)
Artralgia	3 (6%)	6 (12%)
Dolor de espalda	3 (6%)	3 (6%)
Mareo	3 (6%)	3 (6%)
Síndrome gripal	3 (6%)	3 (6%)
Dolor de cuello	3 (6%)	1 (2%)
Anemia	3 (6%)	0(0%)
Dispepsia	3 (6%)	0(0%)

El subconjunto de eventos adversos relacionados con el fármaco en el ensayo 100176 reportados por al menos el 5% de los sujetos durante el ensayo de 3 meses se proporciona en la siguiente tabla.

Sujetos con al menos un evento adverso relacionado con el fármaco (Estudio 100176)

Evento adverso relacionado con el fármaco	GAMUNEX® N° de sujetos: 48 N° de sujetos con EA relacionados con el fármaco (porcentaje de todos los sujetos)	GAMIMUNE® N, 10% N° de sujetos: 49 N° de sujetos con EA relacionados con el fármaco (porcentaje de todos los sujetos)
Cefalea	24 (50%)	24 (49%)
Vómitos	6 (13%)	8 (16%)
Fiebre	5 (10%)	5 (10%)
Náuseas	5 (10%)	4 (8%)
Dolor de espalda	3 (6%)	2 (4%)
Rash (erupción)	3 (6%)	0 (0%)

Se extrajeron muestras séricas para monitorear la seguridad viral de los sujetos con PTI al inicio, nueve días después de la primera perfusión (en cuanto a parvovirus B19) y 3 meses después de la primera perfusión de IGIV y en cualquier momento de la suspensión prematura del estudio. Se monitorearon los marcadores virales de hepatitis C, hepatitis B, VIH-1 y parvovirus B19 mediante pruebas de ácido nucleico (NAT, PCR) y pruebas serológicas. No hubo hallazgos emergentes relacionados con el tratamiento de transmisión viral, ya sea con GAMUNEX®, inmunoglobulina intravenosa (humana), 10% purificada por capilato/cromatografía, o con GAMIMUNE® N, inmunoglobulina intravenosa (humana), 10%.

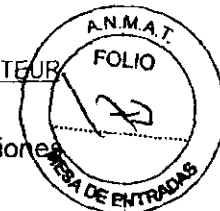
Tratamiento de la Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica

En el estudio 100538, 113 sujetos fueron expuestos al GAMUNEX® y 95 al placebo. Como resultado del diseño del estudio, la exposición al fármaco con GAMUNEX® fue casi el doble que con placebo, con 1096 perfusiones de GAMUNEX® versus 575 perfusiones de placebo. Por lo tanto, se reportan reacciones adversas por perfusión (representadas como frecuencia) para corregir por las diferencias en los fármacos expuestos entre los 2 grupos. La mayoría de las dosis de carga fueron administradas durante 2 días. La mayoría de las

Agosto/2009

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Edgardo Castagnoli
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



dosis de mantenimiento fueron administradas durante 1 día. En promedio, las perfusiones fueron administradas durante 2,7 horas.

La siguiente tabla muestra el número de sujetos por grupo de tratamiento en el ensayo clínico de PDIC, y el motivo de la suspensión debido a eventos adversos:

Motivos de la suspensión debido a eventos adversos: PDIC

Número de sujetos	Número de sujetos suspendidos debido a eventos adversos	Evento adverso
GAMUNEX® 113	3 (2,7%)	Urticaria, disnea, bronconeumonía
Placebo 95	2 (2,1%)	Accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda

Los eventos adversos reportados por al menos el 5% de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento sin tomar en consideración la causalidad, se muestran en la siguiente tabla.

Sujetos con al menos un evento adverso sin tomar en consideración la causalidad (Estudio 100538)

MedDRA Término preferido ^a	GAMUNEX® Nº de sujetos: 113			Placebo Nº de sujetos: 95		
	Nº de sujetos (%)	Nº de eventos adversos	Densidad de incidencia ^b	Nº de sujetos (%)	Nº de eventos adversos	Densidad de incidencia ^b
Cualquier evento adverso	85 (75)	377	0,344	45 (47)	120	0,209
Cefalea	36 (32)	57	0,052	8 (8)	15	0,026
Pirexia (fiebre)	15 (13)	27	0,025	0	0	0
Hipertensión	10 (9)	20	0,018	4 (4)	6	0,010
Rash (erupción)	8 (7)	13	0,012	1 (1)	1	0,002
Artralgia	8 (7)	11	0,010	1 (1)	1	0,002
Astenia	9 (8)	10	0,009	3 (3)	4	0,007
Escalofríos	9 (8)	10	0,009	0	0	0
Dolor de espalda	9 (8)	10	0,009	3 (3)	3	0,005
Náuseas	7 (6)	9	0,008	3 (3)	3	0,005
Mareos	7 (6)	3	0,006	1 (1)	1	0,002
Influenza	6 (5)	6	0,005	2 (2)	2	0,003

^a Reportado en $\geq 5\%$ de sujetos en cualquier grupo de tratamiento sin tomar en consideración la causalidad.

^b Calculado como el número total de eventos adversos dividido por el número de perfusiones recibidas (1096 con GAMUNEX® y 575 con placebo)

En la tabla de abajo se informa sobre los eventos adversos relacionados con el fármaco reportados por al menos el 5% de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento. Los eventos más comunes relacionados con el fármaco con GAMUNEX® fueron cefalea y pirexia:



Sujetos con al menos un evento adverso relacionado con el fármaco (Estudio 100538)
MedDRA

Término preferido ^a	GAMUNEX® N° de sujetos: 113			Placebo N° de sujetos: 95		
	N° de sujetos (%)	N° de eventos adversos	Densidad de incidencia ^b	N° de sujetos (%)	N° de eventos adversos	Densidad de incidencia ^b
Cualquier evento adverso relacionado con el fármaco	62 (55)	194	0,177	16 (17)	25	0,043
Cefalea	31 (27)	44	0,040	6 (6)	7	0,012
Pirexia (fiebre)	15 (13)	26	0,024	0	0	0
Escalofríos	8 (7)	9	0,008	0	0	0
Hipertensión	7 (6)	16	0,015	3 (3)	3	0,005
Rash (erupción)	6 (5)	8	0,007	1 (1)	1	0,002
Náuseas	6 (5)	7	0,006	3 (3)	3	0,005
Astenia	6 (5)	6	0,005	0	0	0

^a Reportado en $\geq 5\%$ de sujetos en cualquier grupo de tratamiento.

^b Calculado como el número total de eventos adversos dividido por el número de perfusiones recibidas (1096 con GAMUNEX® y 575 con placebo)

Anormalidades de laboratorio

Durante el curso del programa clínico, se identificaron elevaciones de ALT y AST en algunos sujetos.

- Para ALT, en el estudio (100175) de inmunodeficiencia humoral primaria (IP), las elevaciones emergentes del tratamiento por arriba del límite superior a lo normal fueron transitorias y observadas entre 14/80 (18%) de los sujetos en el grupo de GAMUNEX® versus 5/88 (6%) de los sujetos en el grupo de GAMIMUNE® N, 10% ($p = 0,026$).
- En el estudio PTI que empleó una dosis mayor por perfusión, pero un máximo de solo dos perfusiones, se observó un hallazgo invertido entre 3/44 (7%) de los sujetos en el grupo de GAMUNEX® versus 8/43 (19%) de los sujetos en el grupo de GAMIMUNE® N, 10% ($p = 0,118$).
- En el estudio (100538) de PDIC, 15/113 (13%) de los sujetos en el grupo de GAMUNEX® y 7/95 (7%) en el grupo de placebo ($p=0,168$) presentaron una elevación transitoria de ALT emergente del tratamiento.

Las elevaciones de ALT y AST generalmente fueron leves (< 3 veces el límite superior a lo normal), transitorias y no estuvieron asociadas con síntomas obvios de disfunción hepática.

GAMUNEX® puede contener niveles bajos de anticuerpos de los grupos sanguíneos anti-A y anti-B de la clase de IgG₄. Pruebas de antiglobulina directa (DAT o pruebas de Coombs directas), que se llevan a cabo en algunos centros como revisión de seguridad antes de las transfusiones de glóbulos rojos, pueden volverse positivas temporalmente. Se observaron eventos hemolíticos no asociados con hallazgos DAT positivos en ensayos clínicos.

Experiencia Post-venta

Debido a que el reporte de reacciones adversas post-venta es voluntario y de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con precisión la frecuencia de estas reacciones o establecer una relación causal a la exposición del producto.

Se han identificado y reportado las siguientes reacciones adversas durante el uso de GAMUNEX® después de su comercialización:

- *Hematológicas:* Anemia hemolítica.
- *Infecciones e infestaciones:* Meningitis aséptica.

Agosto/2009

Ricardo M. López
Aprobado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Arm. Edgardo Gastagnoli
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. 17



Se han identificado y reportado las siguientes reacciones adversas durante el uso de productos IGIV después de la comercialización:

- *Respiratorias*: Apnea, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), LPART, cianosis, hipoxemia, edema pulmonar, disnea, broncoespasmo.
- *Cardiovasculares*: Paro cardíaco, tromboembolismo, colapso vascular, hipotensión.
- *Neurológicos*: Coma, pérdida del conocimiento, espasmos/convulsiones, temblores.
- *Tejido conectivo*: Síndrome de Stevens-Johnson, epidermólisis, eritema multiforme, dermatitis bullosa.
- *Hematológicos*: Pancitopenia, leucopenia, hemólisis, antiglobulina directa positiva (prueba de Coombs).
- *Generales*: Pirexia, rigores.
- *Músculo esqueléticos*: Dolor de espalda.
- *Gastrointestinales*: Disfunción hepática, dolor abdominal.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Tratamiento de la inmunodeficiencia humoral primaria

En un ensayo clínico, aleatorio, doble ciego y de grupo paralelo con 172 sujetos con inmunodeficiencias humorales primarias (Estudio 100175), se demostró que GAMUNEX® es por lo menos tan eficaz como GAMIMUNE® N, 10% en la prevención de cualquier infección, es decir, infecciones validadas más infecciones clínicamente definidas pero no validadas de cualquier sistema orgánico, durante un período de tratamiento de nueve meses. Veintiséis sujetos fueron excluidos del análisis por protocolo (2 por no cumplirlo y 24 por violaciones al protocolo). El evento final fue la proporción de sujetos con al menos una de las siguientes infecciones validadas: neumonía, sinusitis aguda y exacerbaciones agudas de sinusitis crónica.

Evento final primario según el análisis del protocolo (Estudio 100175)

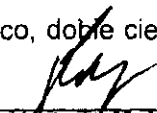
	GAMUNEX® (n=73)	GAMIMUNE® N, 10% (n=73)	Diferencia de la media (intervalo de confianza del 90%)	Valor de p
No. de sujetos con al menos una infección	No. de sujetos con al menos una infección	No. de sujetos con al menos una infección		
Infecciones validadas	9 (12%)	17 (23%)	-0,117	0,06
Sinusitis aguda	4 (5%)	10 (14%)	(-0,220; -0,015)	
Exacerbación de sinusitis crónica	5 (7%)	6 (8%)		
Neumonía	0 (0%)	2 (3%)		
Cualquier infección (infecciones validadas más infecciones clínicamente definidas pero no validadas)	56 (77%)	57 (78%)	-0,020 (-0,135; 0,096)	0,78


El porcentaje anual de infecciones validadas (numero de infecciones/año/sujeto) fue de 0,18 en el grupo tratado con GAMUNEX® y de 0,43 en el grupo tratado con GAMIMUNE® N, 10% (p=0,023). Los porcentajes anuales de cualquier infección (infecciones validadas más clínicamente definidas pero no validadas de cualquier sistema orgánico) fueron de 2,88 y 3,38, respectivamente (p=0,300).

Tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática

Se llevó a cabo un ensayo clínico, doble ciego, aleatorio y de grupo paralelo con 97 sujetos

Agosto/2009


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


*arn. Edgardo Castagnoli 18
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

con PTI para probar la hipótesis de que GAMUNEX® era por lo menos tan efectivo como GAMIMUNE® N, 10% en aumentar los recuentos de plaquetas desde $\leq 20 \times 10^9/L$ a más de $50 \times 10^9/L$ dentro de los 7 días posteriores al tratamiento con 2 g/kg de IGIV (Estudio 100176).

24% de los sujetos eran menores de 16 años, o con 16 años cumplidos.

Se demostró que GAMUNEX® era por lo menos tan efectivo como GAMIMUNE® N, 10% en el tratamiento de adultos y niños con PTI aguda o crónica.

Respuesta de las plaquetas según el análisis del protocolo (Estudio 100176)

	GAMUNEX® (n=39)	GAMIMUNE® N, 10% (n=42)	Diferencia de la media (intervalo de confianza del 90%)
Para el Día 7	35 (90%)	35 (83%)	0,075 (-0,037, 0,186)
Para el Día 23	35 (90%)	36 (86%)	0,051 (-0,058, 0,160)
Sostenido por 7 días	29 (74%)	25 (60%)	0,164 (0,003, 0,330)

Se llevó a cabo un ensayo para evaluar la respuesta clínica a la perfusión rápida de GAMUNEX® en pacientes con PTI. El estudio involucró a 28 sujetos con PTI crónica, donde recibieron 1 g/kg de GAMUNEX® en tres ocasiones para el tratamiento de recaídas. La velocidad de perfusión fue asignada aleatoriamente a 0,08, 0,11, ó 0,14 mL/kg/min (8,11 ó 14 mg/kg/min.). No se permitió la premedicación con corticoesteroides para aliviar la intolerabilidad relacionada con la perfusión. Se permitió el pretratamiento con antihistamínicos, antipiréticos y analgésicos. La dosis promedio fue de aproximadamente 1 g/kg de peso corporal en las tres velocidades de perfusión prescritas (0,08, 0,11 y 0,14 mL/kg/min.). A todos los pacientes se les administró cada una de las tres perfusiones planificadas con excepción de siete sujetos. En base a los 21 pacientes por grupo de tratamiento, el poder a posteriori para detectar dos veces más eventos adversos relacionados con el fármaco entre los grupos fue del 23%. De los siete sujetos que no completaron el estudio, cinco no requirieron tratamiento adicional, uno se retiró debido a que se negó a participar sin el medicamento concomitante (prednisona) y uno experimentó un evento adverso (urticaria); sin embargo, este se presentó en el nivel de velocidad inferior de la administración de la dosis (0,08 mL/kg/min.).

Tratamiento de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica

Se llevó a cabo un ensayo multicéntrico, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo (Estudio 100538, estudio ICE o sobre la eficacia de la inmunoglobulina intravenosa (humana), 10% purificada con capilato/cromatografía en PDIC) con GAMUNEX®.

Este estudio incluyó dos periodos aleatorios del estudio por separado para evaluar si el GAMUNEX® era más efectivo que el placebo para el tratamiento de PDIC (evaluado en el periodo de eficacia hasta por 24 semanas) y si la administración a largo plazo de GAMUNEX® podría mantener el beneficio a largo plazo (evaluado en el periodo de retiro aleatorio de 24 semanas).

En el periodo de eficacia, había un requisito en cuanto a rescate (cruzado) para el fármaco alterno del estudio si el sujeto no mejoraba y mantenía esta mejoría hasta el final del periodo de tratamiento de 24 semanas. Los sujetos que entraron a la fase de rescate siguieron la misma dosificación y programa como en el periodo de eficacia. Cualquier sujeto que fue rescatado (cruzado) y no mejoró ni mantuvo esta mejoría fue retirado del estudio.

Los sujetos que completaron el tratamiento de 24 semanas en el periodo de eficacia o en la fase de rescate y que respondieron a la terapia fueron elegibles para ingresar a un periodo de retiro aleatorio y doble ciego. Los sujetos elegibles fueron reasignados aleatoriamente al



GAMUNEX® o a placebo. Cualquier sujeto que recaía era retirado del estudio.

El período de eficacia y el tratamiento de rescate comenzaron con una dosis de carga de 2 g/kg de peso corporal de GAMUNEX® o volumen igual de placebo administrado durante 4 días consecutivos. Todas las demás perfusiones (incluyendo la primera perfusión del período de retiro aleatorio) fueron administradas como dosis de mantenimiento de 1 g/kg de peso corporal (o volumen equivalente de placebo) cada tres semanas.

Las tasas de los respondedores de los grupos de tratamiento con GAMUNEX® y placebo fueron medidas mediante el resultado de INCAT. La escala INCAT (causa y tratamiento de las neuropatías inflamatorias) se usa para evaluar la discapacidad funcional tanto de las extremidades superiores como de las inferiores en la polineuropatía desmielinizante. La escala INCAT tiene componentes de las extremidades superiores e inferiores [máximo de 5 puntos para las extremidades superiores (discapacidad en brazos) y máximo de 5 puntos para las inferiores (discapacidad en piernas)] que suman hasta un máximo de 10 puntos (0 es normal y 10 es severamente discapacitado). Al inicio de la parte de eficacia del estudio, los resultados de INCAT fueron los siguientes: La media de las extremidades superiores fue de $2,2 \pm 1,0$, y la mediana fue de 2,0 con un rango de 0 a 5; la media de las extremidades inferiores fue de $1,9 \pm 0,9$, y la mediana fue de 2,0 con un rango de 1 a 5; la media del resultado general total fue de $4,2 \pm 1,4$, y la mediana fue de 4,0 con un rango de 2 a 9. El término "respondedor" fue definido como un sujeto con al menos 1 punto de mejoría a partir del inicio en el resultado ajustado de INCAT que se mantuvo hasta 24 semanas.

De manera significativa, más sujetos con PDIC respondieron a GAMUNEX®: 28 de 59 sujetos (47,5%) respondieron a GAMUNEX® en comparación con los 13 de 58 sujetos (22,4%) a los que se les administró placebo (25% de diferencia; [95% CI: 7%-43%]; $p=0,006$). El estudio incluyó tanto a sujetos sin experiencia con IGIV como a sujetos con experiencia previa con IGIV. El resultado fue influenciado por el grupo de sujetos que experimentó una terapia previa con IGIV, como se muestra por la tabla de resultados abajo.


Se evaluó el tiempo hasta la recaída para el subconjunto de 57 sujetos que respondieron previamente al GAMUNEX®: 31 fueron reasignados aleatoriamente para seguir recibiendo GAMUNEX® y 26 sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir placebo en el período de retiro aleatorio. Los sujetos que siguieron recibiendo GAMUNEX® experimentaron un tiempo hasta la recaída significativamente más largo versus los sujetos tratados con placebo ($p=0,011$). La probabilidad de recaída fue del 13% con GAMUNEX® versus 45% con placebo [razón de peligro, 0,19 (95% del intervalo de confianza, 0,05, 0,70)].


Resultados en el período de eficacia en el intento por tratar a la población

Periodo de eficacia	GAMUNEX®		Placebo		Valor de p ^a
	Respondedor	No respondedor	Respondedor	No respondedor	
Todos los sujetos	28/59 (47,5%)	31/59 (52,5%)	13/58 (22,4%)	45/58 (77,6%)	0,006
Sujetos sin experiencia con IGIV	17/39 (43,6%)	22/39 (56,4%)	13/46 (28,3%)	33/46 (71,7%)	0,174
Sujetos con experiencia con IGIV	11/20 (55,0%)	9/20 (45,0%)	0/12 (0%)	12/12 (100%)	0,002

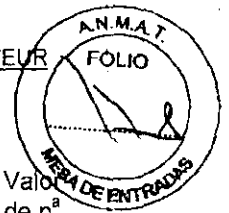
^a Valor p en base al método exacto de Fisher.

La siguiente tabla muestra los resultados de la fase de rescate (los cuales son datos de apoyo):


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Farm. Edgardo Castagn
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

5371



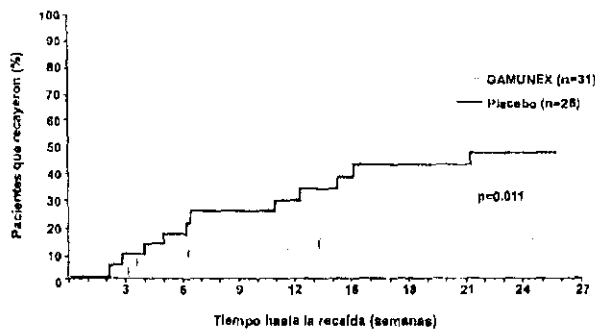
Fase de rescate	Resultados en la fase de rescate				Valor de p ^a
	GAMUNEX®		Placebo		
	Éxito	Fracaso	Éxito	Fracaso	
Todos los sujetos	25/45 (55,6%)	20/45 (44,4%)	6/23 (26,1%)	17/23 (73,9%)	0,038
Sujetos sin experiencia con IGIV	19/33 (57,6%)	14/33 (42,4%)	6/18 (33,3%)	12/18 (66,7%)	0,144
Sujetos con experiencia con IGIV	6/12 (50%)	6/12 (50%)	0/5 (0%)	5/5 (100%)	0,102

^a Valor p en base al método exacto de Fisher.

Las siguientes curvas de Kaplan-Meier muestran los resultados del período de retiro aleatorio:

Resultado del periodo de retiro aleatorio

Período de retiro aleatorio secundario al evento final	Tiempo hasta la recaída	Valor de p ^a p = 0,011
--	-------------------------	--------------------------------------



^a Valor p en base al método exacto de Fisher.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

PRESENTACIÓN

GAMUNEX®, Inmunoglobulina Endovenosa (Humana), 10% Purificada por Capilato / Cromatografía, se presenta en envases conteniendo 1 frasco ampolla de 10 ml, 25 ml, 50 ml, 100 ml y 200 ml de solución para perfusión.

CONSERVACIÓN

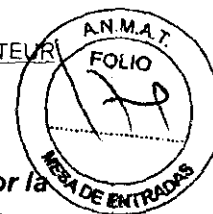
GAMUNEX® puede ser almacenado durante 36 meses entre 2°C – 8°C a partir de la fecha de elaboración y el producto puede ser almacenado a temperaturas que no excedan los 25°C durante un período de hasta 6 meses, en cualquier momento durante los 36 meses de vida útil, después de los cuales el producto deberá ser desechado de inmediato.

No congelar. No se debe usar el producto congelado. No usar después de la fecha de vencimiento.

Agosto/2009

Ricardo M. López
Aporado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Edgardo Castagni
Farm. Edgardo Castagni
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



"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°

Elaborado por: Talecris Biotherapeutics, Inc., E.E.U.U.

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

Dirección Técnica: Josefina L. Gaeta, Farmacéutica.


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


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



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-013514-09-3

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 5371, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3 , por TUTEUR S.A.C.I.F.I.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: GAMUNEX

Nombre/s genérico/s: INMUNOGLOBULINA HUMANA INTRAVENOSA AL 10%

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: TALECRIS BIOTHERAPEUTICS INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 4101 Research Commons, 79 TW Alexander Drive, Research Triangle Park, NC 27709.

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

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



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

Forma farmacéutica: SOLUCION P/INFUSION.

Nombre Comercial: GAMUNEX

Clasificación ATC: J06B

Indicación/es autorizada/s: Inmunodeficiencia humoral Primaria: Está indicado como terapia de reemplazo en estados de inmunodeficiencia humoral primaria. Esto incluye, entre otros, la agammaglobulinemia congénita, la inmunodeficiencia variable común, la inmunodeficiencia ligada al cromosoma X, el síndrome de Wiskott- Aldrich, e inmunodeficiencias combinadas severas. Púrpuras trombocitopénica ideopática (PTI): a fin de aumentar rápidamente el recuento de plaquetas, para prevenir hemorragias o para permitir a un paciente con PTI someterse a cirugía. Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC): para mejorar la discapacidad o deterioro neuromuscular y como terapia de mantenimiento para evitar recaídas.

Concentración/es: 100 MG / ML de INMUNOGLOBULINA G.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: INMUNOGLOBULINA G 100 MG / ML.

Excipientes: GLICINA 15 MG / ML, AGUA C.S.P ML.

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: INTRAVENOSA.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA.



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

Presentación: FRASCO AMPOLLA CONTENIENDO 10, 25, 50, 100 Y 200 ML

Contenido por unidad de venta: FRASCO AMPOLLA CONTENIENDO 10, 25, 50, 100 Y 200 ML.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: A TEMPERATURA DE 2° C A 8° C. A TEMPERATURA DE 25 GRADOS SOLO DURANTE 6 MESES. DESPUES DEBERA DESECHARSE. NO CONGELAR.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

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

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: TALECRIS BIOTHERAPEUTICS INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 4101 Research Commons, 79 TW Alexander Drive, Research Triangle Park, NC 27709.

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

Se extiende a TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. el Certificado N° 55787, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 16 SEP 2010, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: 5371

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