

# ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE INMUNOGLOBULINA G SUBCUTÁNEA DE ORIGEN NACIONAL EN PACIENTES CON ERRORES INNATOS DE LA INMUNIDAD

## INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias o errores innatos de la inmunidad (EII) son un grupo de más de 430<sup>1</sup> desórdenes congénitos que afectan al sistema inmune en su desarrollo, funcionalidad o en ambos aspectos. La prevalencia de las EII se encuentra entre 1 en 1000 y 1/5000 recién nacidos vivos<sup>2</sup>. Se clasifican de acuerdo al componente del sistema inmune que esté primariamente afectado. Las inmunodeficiencias humorales o predominantemente de anticuerpos (Acs) se caracterizan por una disminución parcial o total de anticuerpos, con fallas en la producción de anticuerpos específicos, lo que se refleja en una susceptibilidad incrementada a infecciones bacterianas, principalmente de la vía respiratoria<sup>3</sup>. Las deficiencias de anticuerpos representan el 50 % de las EII<sup>4</sup>. Los pacientes con estas deficiencias requieren una terapia de sustitución a largo plazo con inmunoglobulina humana para prevenir las infecciones severas y sus complicaciones.

Tanto la administración de inmunoglobulina G por vía endovenosa (IGEV) como por vía subcutánea (IGSC) han demostrado ser efectivas y seguras, y se utilizan desde hace décadas. No obstante, la inmunoglobulina subcutánea presenta ventajas que la convierten en tratamiento de elección para muchos pacientes, como es el caso de aquellos que no poseen buenos accesos venosos o que presentan reacciones adversas con mayor frecuencia o severidad durante una infusión intravenosa<sup>5</sup>. Se ha observado, también, mayor estabilidad en los niveles séricos de IgG y una potencial reducción del efecto de desgaste (un paciente que recibe tratamiento con IGEV experimenta una disminución de su efecto beneficioso hacia finales del ciclo de infusión debido a la disminución de los niveles séricos de IgG)<sup>6,7</sup>. Además, el tratamiento puede realizarse en forma domiciliar por el propio paciente o la persona que esté a cargo, brindando mayor libertad, conveniencia y flexibilidad, lo que se traduce en una mejora en la calidad de vida del paciente y en una reducción de costos. La administración de IGSC se realiza de forma semanal y los pacientes o la persona responsable de hacer la administración domiciliar deben estar capacitados en dicha técnica. El medicamento puede administrarse en uno o más sitios de inyección, con o sin bomba de infusión.

Gammasub UNC (GS-UNC) es un medicamento inyectable subcutáneo o intramuscular elaborado por el Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba, autorizado para su comercialización por la ANMAT bajo Registro N° 58706, que contiene como ingrediente farmacéutico activo Inmunoglobulina humana normal compuesta por un amplio espectro de anticuerpos dirigidos contra antígenos regionales y anticuerpos específicos contra el antígeno de la Hepatitis A (Anti-HA).

La materia prima para su elaboración es el plasma humano normal obtenido a partir de unidades de sangre total y/o de plasmaféresis, provenientes de donantes voluntarios sanos, seleccionados acorde a las Normas de OMS (Informe 840), Normas Argentinas de Medicina Transfusional, Resolución 130 GMC (MERCOSUR), Farmacopea Europea edición vigente y Farmacopea Argentina edición vigente.

Gammasub UNC está indicada en terapias de sustitución de anticuerpos en adultos y niños con Errores Innatos de la Inmunidad, terapias de sustitución de anticuerpos en pacientes con Inmunodeficiencia Secundaria, profilaxis de la Hepatitis A y terapia de Mucositis Radiogénica.

Dado que se trata de una nueva alternativa de origen nacional que brinda a los pacientes protección inmunológica frente a antígenos regionales, es de suma importancia realizar el seguimiento de su uso en la práctica clínica habitual.

El Laboratorio de Hemoderivados cuenta con un Programa de Farmacovigilancia que tiene por objetivo la recolección y análisis de información relacionada a la seguridad y efectividad de todos los productos que comercializa el Laboratorio, la comprensión y enseñanza de la farmacovigilancia y la comunicación eficaz a los profesionales de la salud. En el marco de este programa se ha desarrollado un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) para Gammasub UNC que tiene como objetivo identificar los posibles riesgos asociados al uso del medicamento, implementar acciones de minimización de los mismos y evaluar el impacto de dichas intervenciones.

Como parte del mencionado PGR se propone la realización de un estudio de utilización de Gammasub UNC para evaluar su eficacia, efectividad y seguridad en pacientes con diagnóstico de Errores Innatos de la Inmunidad (EII), atendidos en instituciones de salud de nuestro país, públicas y privadas.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Evaluar la eficacia, efectividad y seguridad de Gammasub UNC en pacientes con diagnóstico de Errores Innatos de la Inmunidad en condiciones habituales de práctica clínica.

### **Objetivos específicos<sup>8, 9, 10</sup>**

En términos de eficacia:

- Determinar los niveles séricos residuales de IgG (título de IgG previo a la siguiente administración).

En términos de efectividad:

- Evaluar y clasificar el desarrollo de infecciones durante el periodo de estudio.
- Determinar el número de días sin trabajo / escuela / jardín de infantes / guardería o incapacidad para realizar actividades diarias normales debido a infecciones

En términos de seguridad:

- Evaluar la tolerabilidad local en el sitio de infusión.
- Identificar y analizar la ocurrencia de reacciones adversas medicamentosas (RAM) de tipo sistémicas.

### **TIPO Y DISEÑO:**

Estudio de poscomercialización o Fase IV.

Estudio de Intervención, multicéntrico, prospectivo, abierto, no controlado.

**Población y muestra:** pacientes con diagnóstico de EII asistidos en servicios de inmunología que requieran terapia de sustitución con inmunoglobulina humana y que hayan recibido o no tratamiento previo con IGEV o IGSC.

**Ámbito de estudio:** instituciones de salud de Córdoba Capital, tanto de gestión pública como de gestión privada, con el seguimiento de profesionales especialistas en la temática. Se firmará un acuerdo previo con cada institución sanitaria o profesional, según corresponda.

### **Instituciones participantes:**

Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Hospital Infantil Municipal, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Hospital Misericordia.

**Periodo de estudio:** tres años, con seguimiento de pacientes durante un mínimo de 12 meses.

**Cantidad de Pacientes:** 20 pacientes

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Pacientes con diagnóstico de EII, que requieran tratamiento de sustitución con inmunoglobulina humana, que hayan o no recibido tratamiento previo con IGEV o IGSC.
- Individuos entre 2 y 75 años de edad, excepto instituciones exclusivamente pediátricas, donde se estima un rango etario de entre 2 a 15 años.
- Firma del Consentimiento Informado por parte del participante o su representante legal autorizado, según corresponda acorde a lo establecido en el Código Civil y Comercial de la Nación.
- Firma del Asentimiento por parte del participante o su representante legal autorizado, según corresponda acorde a lo establecido en el Código Civil y Comercial de la Nación.

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Pacientes con infección bacteriana seria en curso.
- Pacientes con hipoalbuminemia, proteinuria o enteropatía perdedora de proteínas.
- Pacientes con infecciones crónicas como hepatitis B, hepatitis C y portadores del virus de la inmunodeficiencia humana.
- Pacientes con enfermedades de la piel que impidan la aplicación por vía SC
- Alergia conocida a las inmunoglobulinas o a algunos de sus componentes.
- Historia de deficiencia selectiva de Inmunoglobulina A (IgA) con presencia documentada de Anticuerpos anti IgA.
- Antecedentes de efectos adversos previos por la administración de cualquier tipo de Inmunoglobulina.
- Embarazo (excluido por beta gonadotrofina coriónica humana en mujeres en edad fértil, independientemente del método anticonceptivo) o periodo de lactancia, cuando aplique.
- Cualquier otra situación clínica que el profesional actuante considere no adecuada para el paciente o que pudiera prevenir, limitar o confundir las evaluaciones especificadas en el protocolo.

## **MODO DE ADMINISTRACIÓN Y PAUTA TERAPÉUTICA**

La administración debe realizarse por vía subcutánea, a temperatura corporal. Se puede inyectar en sitios como el abdomen, el muslo, el brazo y la cadera lateral. Los sitios donde se aplica deben distar al menos 5 cm entre ellos. NO ADMINISTRAR POR VÍA ENDOVENOSA.

La velocidad de administración inicial no debe exceder de 10 ml/h por sitio de inyección. En caso de buena tolerancia la velocidad de administración puede aumentarse gradualmente hasta 22 ml/h por sitio de inyección.

No se recomienda inyectar más de 15 ml en un mismo sitio.

La pauta terapéutica que se utilizará en este protocolo será adaptada en forma individual para cada paciente acorde a lo indicado por el médico tratante. (dosificación general recomendada: ver ANEXO I). La dosis se ajustará de acuerdo al peso del paciente, la evolución clínica y el nivel plasmático de IgG.

## **EVALUACIÓN DE SEGURIDAD (Ver Glosario - ANEXO II)**

Todos los eventos adversos (EA) se deberán registrar en el Formulario de Registro de Datos del paciente, incluyendo la siguiente información (cuando corresponda): patología o evento específico, severidad, frecuencia de aparición, fecha del evento, relación causal con la medicación administrada, acciones tomadas frente al desarrollo del evento por parte del cuerpo médico y las consecuencias de dichas acciones. La información registrada se debe basar en los signos y síntomas detectados durante el examen físico y la evaluación clínica del paciente, en terminología médica estándar.

El equipo, los suministros y el personal médico adecuadamente capacitado deben estar disponibles para tratar cualquier EA. Frente al desarrollo de cualquier evento adverso serio (EAS), el Investigador Principal, deberá comunicarlo al monitor del Laboratorio de Hemoderivados de la UNC por teléfono y por e-mail antes de las 24 horas de la toma de conocimiento por parte de cualquier miembro del equipo de Investigación. También deberá informar dicho evento al Comité Evaluación Institucional en un plazo no mayor a 72 horas de la toma de conocimiento por parte de cualquier miembro del equipo de Investigación. Serán reportados a ANMAT aquellos EAS que sean relacionados e inesperados. Las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), incluyendo las reacciones de tipo alérgicas, serán consideradas eventos adversos relacionados con la medicación de estudio.

## VARIABLES - DESCRIPCIÓN OPERACIONAL Y CATEGORÍAS

### Datos del paciente

**Demográficos:** edad, fecha de nacimiento, peso, sexo al momento de nacer, institución, ciudad, provincia.

**Antecedentes patológicos personales (APP):** antecedentes alérgicos; tratamientos previos con inmunoglobulinas (fecha de inicio de tratamiento y fecha de fin, si aplica, marca comercial, vía de administración, dosis por infusión utilizada actualmente, ocurrencia de RAM); patologías concomitantes.

### De Eficacia

- A- Niveles séricos residuales de IgG, IgA, IgM e IgE, tomados pre infusión al inicio del tratamiento (basal) y en las semanas 2, 4, 8, 16, 24, 32, 40, 48.
- B- Niveles séricos de anticuerpos específicos (neumococo; tétanos; difteria; hepatitis A y B y rubeola) medidos al inicio (basal) y en las semanas 24 y 48 posteriores al ingreso al estudio.
- C- Evaluación beta gonadotropina coriónica humana (cuando aplique y sólo en el Screening) de uremia, glucemia, creatininemia) glutámico oxalacético transaminasa (GOT), glutámico pirúvico transaminasa (GPT), gamma glutamil transferasa (GGT); bilirrubina total, directa e indirecta; Hemograma con recuento de plaquetas; Proteinograma por electroforesis; subpoblaciones linfocitarias. Instancias de medición: periodo de screening o selección y en las semanas 24 y 48 posteriores al ingreso al estudio

### De Efectividad

- N° de infecciones bacterianas serias (IBS) definidas según los criterios de la Food and Drug Administration (FDA) como: neumonía bacteriana; bacteriemia / septicemia; osteomielitis / artritis séptica; meningitis bacteriana; absesos viscerales<sup>11</sup>.
- N° de episodios de infección totales: virales y bacterianas serias y no serias (definidas como aquellas que no requieran internación y no incluidas dentro de las IBS. por ej: otitis, sinusitis a repetición, entre otras).
- Descripción del tipo de infecciones: virales; bacterianas serias y no serias.

- N° de días perdidos de escuela/jardín maternal/trabajo del paciente o persona a cargo o imposibilidad para realizar actividades diarias normales, por alguna infección.
- N° de días de hospitalización vinculada a infección.
- N° de días de uso de ATB para profilaxis.
- N° de días de uso de ATB tratamiento de infecciones.

## **De Seguridad**

### Clínica

- Signos vitales: T° corporal; frecuencia cardiaca; frecuencia respiratoria; presión sanguínea.
- Tipo y n° de RAM sistémicas (hasta 24 hs post inyección): escalofrío, fiebre, cefalea, malestar, náuseas, vómitos, dolores articulares y dolores leves de espalda, descenso de la presión arterial, disnea, reacciones cutáneas, shock anafiláctico).
- Eventos Adversos

### Tolerabilidad

- Reacciones en el sitio de administración: ninguna, leve, moderada, severa (*leve*: causa disconformidad, pero no interfiere con las actividades de rutina del paciente; *moderada*: causa disconformidad suficiente como para interferir con las actividades de rutina del paciente; *severa*: impide realizar las actividades de rutina del paciente).
- Tipo de reacción local: dolor y sensibilidad locales en el sitio de inyección, tumefacción, inflamación, eritema, endurecimiento, calor local, prurito, hematomas o rash cutáneo.
- T° corporal medida 1 h post infusión.

### Seguridad Viral

- Marcadores virales para Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), Virus de la hepatitis B (VHB) y Virus de la hepatitis C (VHC), medidos en el periodo de selección o screening y en las semanas 24 y 48 posteriores al ingreso al estudio.

### Resumen de periodos para estudios de laboratorio:

Estudio / Periodo	Selección	Basal	2	4	8	16	24	32	40	48
A		X	X	X	X	X	X	X	X	X
B		X					X			X
C	X						X			X
Marcadores Virales	X						X			X

### DESARROLLO DEL ESTUDIO

Se propone el seguimiento de pacientes con diagnóstico de EII que utilicen este medicamento, con o sin tratamiento previo de IGEV o de IGSC, durante un periodo mínimo de un año. Se incorporarán aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y no tengan criterios de exclusión y que sean elegibles para el estudio según criterio médico, hasta reunir un total de 20 pacientes entre todas las instituciones. Antes de iniciar la terapia en el domicilio, el propio paciente o la persona que estará a cargo de la infusión, deberá realizar un entrenamiento de la técnica de perfusión durante 6 sesiones: las 3 primeras se realizarán en el centro de salud a cargo de personal técnico designado; luego se llevarán a cabo 2 sesiones en el domicilio con supervisión de personal asignado por video llamada, intercaladas con una quinta sesión en el centro de salud.

Durante este periodo se les entrenará sobre la adecuada conservación del producto, el correcto lavado de manos y técnica aséptica para la manipulación del medicamento (ver ANEXO III – Prospecto para pacientes), el manejo de la técnica de perfusión, la selección del/los sitios de punción y la cantidad de medicamento que se inyectará por sitio. Además, se le darán instrucciones sobre la importancia de la utilización del Diario de Infusiones (ANEXO IV), en el que deberán registrar información detallada sobre cada administración,

infecciones padecidas y eventos adversos relacionados y no relacionados que pudieren ocurrir durante el periodo de estudio. En el caso de pacientes que no puedan cumplimentar con la continuidad del tratamiento en forma domiciliaria, se optará por llevarlo a cabo en el centro de salud, siendo esto definido por el médico tratante.

Se realizará evaluación física cada vez que el paciente concurra a la consulta en cada institución de salud. Se registrarán, además, signos vitales (T° Corporal; Frecuencia Cardíaca; Frecuencia respiratoria; Presión sanguínea) en el hospital durante las primeras infusiones, correspondientes al periodo de entrenamiento para la autoinfusión y posteriormente cada vez que el paciente concurra a la consulta médica.

Se medirán niveles séricos de inmunoglobulinas totales al inicio del tratamiento (basal) y durante las semanas 2, 4, 8, 16, 24, 32, 40 y 48, previo a cada inyección del medicamento. También se medirán anticuerpos específicos para neumococo, tétanos, difteria, hepatitis A, hepatitis B y rubeola; función renal y hepática; hemograma; subpoblaciones linfocitarias y proteinograma, al inicio (basal) y a los 6 y 12 meses.

#### **DESCRIPCIÓN DE LOS PERIODOS DE ESTUDIO**

Todos los datos que se recolecten durante las diferentes etapas del estudio serán registrados en el en el Formulario de Datos Clínicos o CRF por sus siglas en inglés (Case Report Form - ANEXO V). A continuación, se presenta un Diagrama de Flujo de Procesos (flowchart) con la descripción de periodos de estudio:

## FLOW CHART

VISITAS	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Final
SEMANA	-1/-2	0	1	2	3	4	5	8	16	24	32	40	48	52
N° DE INFUSIÓN		1ra	2da	3ra	4ta	5ta	6ta	8va	16va	24ta	32da	40	48va	52da
MODALIDAD (P: presencial / V : virtual)	P	P	P	P	V	P	V	P	P	P	P	P	P	P
MEDICIÓN														
Datos demográficos: edad, fecha de nacimiento, peso, sexo al momento de nacer, institución, ciudad, provincia	X													
APP: antecedentes alérgicos; patologías concomitantes	X													
Tratamientos previos con otras inmunoglobulinas humanas: marca comercial, vía de administración, dosis, ocurrencia de RAM.	X													
Examen físico completo: inspección, palpación, auscultación, percusión u otro a criterio médico.		X	X	X		X		X	X	X	X	X	X	
Signos vitales: T° Corporal; Frecuencia Cardíaca; Frecuencia respiratoria; Presión sanguínea		X	X	X		X		X	X	X	X	X	X	

VISITAS		Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Final
SEMANA		-1/-2	0	1	2	3	4	5	8	16	24	32	40	48	52
Extracción de muestra de sangre		X	X		X		X		X	X	X	X	X	X	
Parámetros de Laboratorio en condiciones basales (pre infusión de Gammasub UNC):	Marcadores virales para VHB, VHC y VIH por PCR	X									X			X	
	Hemograma con recuento de plaquetas; glucosa; urea; creatinina; GOT; GPT; GGT; bilirrubina directa e indirecta; proteinograma por electroforesis; Subpoblaciones linfocitarias; beta gonadotrofina coriónica humana (cuando aplique).	X									X			X	
	Dosaje de inmunoglobulinas residuales IgG, IgA, IgM e IgE.		X		X		X		X	X	X	X	X	X	
	Dosaje de anticuerpos específicos para neumococo, tétanos, difteria, hepatitis A, hepatitis B y rubeola.		X								X			X	

VISITAS		Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Final
SEMANA		-1/-2	0	1	2	3	4	5	8	16	24	32	40	48	52
Cumplimiento de Criterios de Inclusión y Exclusión.		X													
Firma del Consentimiento Informado, según corresponda.		X													
Firma del Asentimiento, según corresponda.		X													
Administración de GAMMASUB UNC; registrar dosis, lote y fecha de vencimiento			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Tolerabilidad local	Registrar sitios, tiempo y volumen de infusión.		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
	Registrar reacciones locales y clasificarlas como leve - moderada - severa		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Evaluar la ocurrencia de RAM de tipo sistémicas inmediatas, en el momento de la aplicación del medicamento y dentro de los 60 minutos posteriores.			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Registrar eventos adversos ocurridos desde la última visita, utilizando la información provista				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

VISITAS	Selección	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Final
SEMANA	-1/-2	0	1	2	3	4	5	8	16	24	32	40	48	52
por el paciente y la registrada en el diario de administración.														
Registrar si hasta el momento hubo infecciones bacterianas serias y/o no serias y de qué tipo;			X	X		X		X	X	X	X	X	X	X
Registrar necesidad de hospitalización a causa de infección; uso de antibiótico-profilaxis u otros tratamientos.			X	X		X		X	X	X	X	X	X	X
Registrar de pérdida de días escolares/laborales; imposibilidad para realizar actividades de la rutina diaria.			X	X		X		X	X	X	X	X	X	X
Otorgar un turno para la siguiente visita		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Finalización del Estudio														X

### Periodo de Screening o de Selección de Pacientes

Se realizará cuando lo indique el médico tratante, ya sea para el caso de pacientes nuevos con diagnóstico confirmado o de aquellos que ya reciben tratamiento con IGEV y realizarán la transición a IGSC.

El Investigador Principal y delegados en esta tarea, son responsables de informar a cada paciente y/o a sus representantes legales acerca de la naturaleza y alcance del estudio. Deberán asegurarse que el paciente cumple con los criterios de inclusión y no presenta ningún criterio de exclusión. Luego de haber informado y aclarado cualquier tipo de dudas a los posibles participantes, se procederá a la firma del Consentimiento Informado y del Asentimiento según corresponda a la edad del paciente de acuerdo a lo definido en el Código Civil y Comercial de la Nación.

	CONSENTIMIENTO	ASENTIMIENTO
Menores de 6 años	Firma por parte del padre, madre o representante legal	-
Entre 6 y 12 años inclusive	Firma por parte del padre, madre o representante legal	Firma por parte del menor
De 13 a 15 años	Firma por parte del menor	Firma por parte del padre, madre o representante legal
De 16 a 17 años	Firma por parte del menor Firma por parte del padre, madre o representante legal	-
Mayores de 17 años	Firma por parte del participante	-

Una copia de los documentos firmados se archivará en el centro y otra se le entregará al paciente.

Durante el periodo de Screening o Reclutamiento de pacientes se registrará la siguiente información:

- Datos demográficos: edad, fecha de nacimiento, peso, sexo al momento de nacer, institución, ciudad, provincia
- APP: antecedentes alérgicos; patologías concomitantes
- Tratamientos previos con otras inmunoglobulinas humanas: fecha de inicio y fin de tratamiento, si corresponde, marca comercial, vía de administración, dosis actual, ocurrencia de RAM.
- Parámetros de Laboratorio: marcadores virales para VHB, VHC y VIH por PCR; hemograma con recuento de plaquetas; glucosa; urea; creatinina; GOT; GPT; GGT; bilirrubina directa e indirecta; proteinograma por electroforesis; subpoblaciones linfocitarias; beta gonadotropina coriónica humana (cuando aplique).
- Cumplimiento de Criterios de Inclusión y Exclusión.
- Firma del Consentimiento Informado, según corresponda.
- Firma del Asentimiento, según corresponda.

Una vez que el paciente ha sido incluido en el estudio, el médico tratante le indicará la fecha en que deberá presentarse en la institución de salud para recibir la primera infusión de GAMMASUB UNC. En el caso de pacientes que realicen transición de IGEV a IGSC dicha fecha será determinada teniendo en cuenta el tiempo de vida media de las gammaglobulinas, la fecha de la última administración de IGEV y la condición clínica del paciente.

### **Visita 1 o de Inicio**

*Primera aplicación de GAMMASUB UNC.* Se realizará cuando lo indique el médico tratante, una vez que el paciente ha sido seleccionado para participar en el estudio. Se realizarán los siguientes pasos registrando los datos que correspondan:

- Realizar examen físico del paciente: inspección, palpación, auscultación, percusión u otro a criterio médico.
- Evaluar signos vitales: T° Corporal; Frecuencia Cardíaca; Frecuencia respiratoria; Presión sanguínea

- Extraer una muestra de sangre para la determinación de los niveles séricos residuales de IgG, IgA, IgM e IgE y para el dosaje de anticuerpos específicos para neumococo, tétanos, difteria, hepatitis A, hepatitis B y rubeola.
- Aplicar la primera infusión de Gammasub UNC.
- Explicar al paciente o tutor sobre la adecuada conservación del medicamento, el correcto lavado de manos y técnica aséptica para su manipulación, el manejo de la técnica de perfusión, la selección del/los sitios de punción y la cantidad de medicamento que se inyectará por sitio.
- Evaluar la tolerabilidad local del medicamento:
  - Registrar sitios, tiempo y volumen de infusión.
  - Registrar reacciones locales y clasificarlas de la siguiente manera:
    - *Leve*: causa disconformidad, pero no interfiere con las actividades de rutina del paciente;
    - *Moderada*: causa disconformidad suficiente como para interferir con las actividades de rutina del paciente;
    - *Severa*: impide realizar las actividades de rutina del paciente.
- Evaluar la ocurrencia de RAM de tipo sistémicas inmediatas, en el momento de la aplicación del medicamento y dentro de los 60 minutos posteriores.
- Entregar al paciente o tutor el diario de infusiones y explicar qué información debe registrar en él y cómo debe hacerlo.
- Otorgar un turno para la visita 2.

**Visita 2** (etapa de adiestramiento para autoinfusión en el centro de salud)

**7 días +/- 1 posterior a la Visita 1**

*Segunda aplicación de GAMMASUB UNC.*

- Realizar examen físico del paciente: inspección, palpación, auscultación, percusión u otro a criterio médico.
- Evaluar signos vitales: T° Corporal; Frecuencia Cardiaca; Frecuencia respiratoria; Presión sanguínea.

- Administrar el medicamento acorde a la pauta terapéutica. Continuar con el adiestramiento para la autoinfusión.
- Evaluar la tolerabilidad local del medicamento:
  - Registrar sitios, tiempo y volumen de infusión.
  - Registrar reacciones locales y clasificarlas en *leves – moderadas - severas*
- Evaluar la ocurrencia de RAM de tipo sistémicas inmediatas, en el momento de la aplicación del medicamento y dentro de los 60 minutos posteriores.
- Registrar eventos adversos ocurridos desde la última visita, utilizando la información provista por el paciente y la registrada en el diario de administración.
- Registrar si hasta el momento hubo infecciones bacterianas serias y/o no serias y de qué tipo; pérdida de días escolares/laborales; imposibilidad para realizar actividades de la rutina diaria; necesidad de hospitalización a causa de infección; uso de antibiótico-profilaxis u otros tratamientos.
- Otorgar un turno para la visita 3.

**Visita 3** (etapa de adiestramiento para autoinfusión en el centro de salud)

**2 semanas +/- 1 día posterior a la Visita 1**

*Tercera aplicación de GAMMASUB UNC.*

- Realizar examen físico del paciente: inspección, palpación, auscultación, percusión u otro a criterio médico.
- Evaluar signos vitales: T° Corporal; Frecuencia Cardíaca; Frecuencia respiratoria; Presión sanguínea
- Extraer una muestra de sangre para la determinación de los niveles séricos residuales de IgG, IgA, IgM e IgE.
- Administrar el medicamento acorde a la pauta terapéutica. Continuar con el adiestramiento para la autoinfusión.
- Evaluar la tolerabilidad local del medicamento:
  - Registrar sitios, tiempo y volumen de infusión.
  - Registrar reacciones locales y clasificarlas en *leves – moderadas - severas*

- Evaluar la ocurrencia de RAM de tipo sistémicas inmediatas, en el momento de la aplicación del medicamento y dentro de los 60 minutos posteriores.
- Registrar eventos adversos ocurridos desde la última visita, utilizando la información provista por el paciente y la registrada en el diario de administración.
- Registrar si hasta el momento hubo infecciones bacterianas serias y/o no serias y de qué tipo; pérdida de días escolares/laborales; imposibilidad para realizar actividades de la rutina diaria; necesidad de hospitalización a causa de infección; uso de antibiótico-profilaxis u otros tratamientos.
- Otorgar un turno para la visita 4.

**Visita 4– Virtual: asistencia por video llamada** (etapa de adiestramiento para autoinfusión)

**3 semanas +/- 1 día posterior a la Visita 1**

*Cuarta aplicación de GAMMASUB UNC.*

- Administrar el medicamento acorde a la pauta terapéutica aprendida y a las indicaciones del profesional que asiste por video llamada (Continuar con el adiestramiento para la autoinfusión).
- Evaluar la tolerabilidad local del medicamento:
  - Registrar sitios, tiempo y volumen de infusión.
  - Registrar reacciones locales y clasificarlas en *leves – moderadas - severas*
- Evaluar la ocurrencia de RAM de tipo sistémicas inmediatas, en el momento de la aplicación del medicamento y dentro de los 60 minutos posteriores.
- Registrar eventos adversos ocurridos desde la última visita, utilizando la información provista por el paciente y la registrada en el diario de administración.
- Otorgar un turno para la visita 5.

**Visita 5** (etapa de adiestramiento para autoinfusión, en el centro de salud)

**4 semanas +/- 1 día posterior a la Visita 1**

*Quinta aplicación de GAMMASUB UNC.*

- Realizar examen físico del paciente: inspección, palpación, auscultación, percusión u otro a criterio médico.
- Registrar signos vitales: T° Corporal; Frecuencia Cardíaca; Frecuencia respiratoria; Presión sanguínea
- Extraer una muestra de sangre para la determinación de los niveles séricos residuales de IgG, IgA, IgM e IgE.
- Administrar el medicamento acorde a la pauta terapéutica. Continuar con el adiestramiento para la autoinfusión.
- Evaluar la tolerabilidad local del medicamento:
  - Registrar sitios, tiempo y volumen de infusión.
  - Registrar reacciones locales y clasificarlas en *leves – moderadas - severas*
- Evaluar la ocurrencia de RAM de tipo sistémicas inmediatas, en el momento de la aplicación del medicamento y dentro de los 60 minutos posteriores.
- Registrar eventos adversos ocurridos desde la última visita, utilizando la información provista por el paciente y la registrada en el diario de administración.
- Registrar si hasta el momento hubo infecciones bacterianas serias y/o no serias y de qué tipo; pérdida de días escolares/laborales; imposibilidad para realizar actividades de la rutina diaria; necesidad de hospitalización a causa de infección; uso de antibiótico-profilaxis u otros tratamientos.
- Otorgar un turno para la visita 6

**Visita 6 – Virtual: asistencia por video llamada** (etapa de adiestramiento para autoinfusión)

**5 semanas +/- 1 día posterior a la Visita 1**

*Sexta infusión de GAMMASUB UNC.*

- Administrar el medicamento acorde a la pauta terapéutica aprendida y a las indicaciones del profesional que asiste. Continuar con el adiestramiento para la autoinfusión).
- Evaluar la tolerabilidad local del medicamento:
  - Registrar sitios, tiempo y volumen de infusión.
  - Registrar reacciones locales y clasificarlas en *leves – moderadas - severas*

- Evaluar la ocurrencia de RAM de tipo sistémicas inmediatas, en el momento de la aplicación del medicamento y dentro de los 60 minutos posteriores.
- Registrar eventos adversos ocurridos desde la última visita, utilizando la información provista por el paciente y la registrada en el diario de administración.
- Otorgar un turno para la visita 7.

## **Visita 7**

### **8 semanas +/- 2 días posterior a la Visita 1**

- Realizar examen físico del paciente: inspección, palpación, auscultación, percusión u otro a criterio médico.
- Extraer una muestra de sangre para la determinación de los niveles séricos residuales de IgG, IgA, IgM e IgE.
- Administrar el medicamento acorde a la pauta terapéutica.
- Evaluar signos vitales: T° Corporal; Frecuencia Cardíaca; Frecuencia respiratoria; Presión sanguínea.
- Evaluar la tolerabilidad local del medicamento:
  - Registrar sitios, tiempo y volumen de infusión.
  - Registrar reacciones locales y clasificarlas en *leves – moderadas - severas*
- Evaluar la ocurrencia de RAM de tipo sistémicas inmediatas, en el momento de la aplicación del medicamento y dentro de los 60 minutos posteriores.
- Registrar eventos adversos ocurridos desde la última visita, utilizando la información provista por el paciente y la registrada en el diario de administración.
- Registrar si hasta el momento hubo infecciones bacterianas serias y/o no serias y de qué tipo; pérdida de días escolares/laborales; imposibilidad para realizar actividades de la rutina diaria; necesidad de hospitalización a causa de infección; uso de antibiótico-profilaxis u otros tratamientos.
- Otorgar un turno para la visita 8.

## Visita 8

### 16 semanas +/- 2 días posterior a la Visita 1

- Realizar el examen físico del paciente: inspección, palpación, auscultación, percusión u otro a criterio médico.
- Extraer una muestra de sangre para la determinación de los niveles séricos residuales de IgG, IgA, IgM e IgE.
- Administrar el medicamento acorde a la pauta terapéutica.
- Evaluar signos vitales: T° Corporal; Frecuencia Cardíaca; Frecuencia respiratoria; Presión sanguínea.
- Evaluar la tolerabilidad local del medicamento:
  - Registrar sitios, tiempo y volumen de infusión.
  - Registrar reacciones locales y clasificarlas en *leves – moderadas - severas*
- Evaluar la ocurrencia de RAM de tipo sistémicas inmediatas, en el momento de la aplicación del medicamento y dentro de los 60 minutos posteriores.
- Registrar eventos adversos ocurridos desde la última visita, utilizando la información provista por el paciente y la registrada en el diario de administración.
- Registrar si hasta el momento hubo infecciones bacterianas serias y/o no serias y de qué tipo; pérdida de días escolares/laborales; imposibilidad para realizar actividades de la rutina diaria; necesidad de hospitalización a causa de infección; uso de antibiótico-profilaxis u otros tratamientos.
- Otorgar un turno para la visita 9.

## Visita 9

### 24 semanas +/- 2 días posterior a la Visita 1

- Realizar el examen físico del paciente: inspección, palpación, auscultación, percusión u otro a criterio médico.
- Extraer una muestra de sangre para la determinación de: marcadores virales para VHB, VHC y VIH por PCR; hemograma con recuento de plaquetas; glucosa; urea; creatinina; GOT; GPT; GGT; bilirrubina directa e indirecta; proteinograma por

electroforesis; subpoblaciones linfocitarias; dosaje de inmunoglobulinas residuales IgG, IgA, IgM e IgE.; dosaje de anticuerpos específicos para neumococo, tétanos, difteria, hepatitis A, hepatitis B y rubeola.

- Evaluar signos vitales: T° Corporal; Frecuencia Cardíaca; Frecuencia respiratoria; Presión sanguínea.
- Administrar el medicamento acorde a la pauta terapéutica.
- Evaluar la tolerabilidad local del medicamento:
  - Registrar sitios, tiempo y volumen de infusión.
  - Registrar reacciones locales y clasificarlas en *leves – moderadas - severas*
- Evaluar la ocurrencia de RAM de tipo sistémicas inmediatas, en el momento de la aplicación del medicamento y dentro de los 60 minutos posteriores.
- Registrar eventos adversos ocurridos desde la última visita, utilizando la información provista por el paciente y la registrada en el diario de administración.
- Registrar si hasta el momento hubo infecciones bacterianas serias y/o no serias y de qué tipo; pérdida de días escolares/laborales; imposibilidad para realizar actividades de la rutina diaria; necesidad de hospitalización a causa de infección; uso de antibiótico-profilaxis u otros tratamientos.
- Otorgar un turno para la visita 10.

## **Visita 10**

### **32 semanas +/- 2 días posterior a la Visita 1**

- Realizar el examen físico del paciente: inspección, palpación, auscultación, percusión u otro a criterio médico.
- Extraer una muestra de sangre para la determinación de los niveles séricos residuales de IgG, IgA, IgM e IgE.
- Evaluar signos vitales: T° Corporal; Frecuencia Cardíaca; Frecuencia respiratoria; Presión sanguínea.
- Administrar el medicamento acorde a la pauta terapéutica.
- Evaluar la tolerabilidad local del medicamento:

- Registrar sitios, tiempo y volumen de infusión.
- Registrar reacciones locales y clasificarlas en *leves – moderadas - severas*
- Evaluar la ocurrencia de RAM de tipo sistémicas inmediatas, en el momento de la aplicación del medicamento y dentro de los 60 minutos posteriores.
- Registrar eventos adversos ocurridos desde la última visita, utilizando la información provista por el paciente y la registrada en el diario de administración.
- Registrar si hasta el momento hubo infecciones bacterianas serias y/o no serias y de qué tipo; pérdida de días escolares/laborales; imposibilidad para realizar actividades de la rutina diaria; necesidad de hospitalización a causa de infección; uso de antibiótico-profilaxis u otros tratamientos.
- Otorgar un turno para la visita 11.

## **Visita 11**

### **40 semanas +/- 2 días posterior a la Visita 1**

- Realizar el examen físico del paciente: inspección, palpación, auscultación, percusión u otro a criterio médico.
- Extraer una muestra de sangre para la determinación de los niveles séricos residuales de IgG, IgA, IgM e IgE
- Evaluar signos vitales: T° Corporal; Frecuencia Cardiaca; Frecuencia respiratoria; Presión sanguínea.
- Administrar el medicamento acorde a la pauta terapéutica.
- Evaluar la tolerabilidad local del medicamento:
  - Registrar sitios, tiempo y volumen de infusión.
  - Registrar reacciones locales y clasificarlas en *leves – moderadas - severas*
- Evaluar la ocurrencia de RAM de tipo sistémicas inmediatas, en el momento de la aplicación del medicamento y dentro de los 60 minutos posteriores.
- Registrar eventos adversos ocurridos desde la última visita, utilizando la información provista por el paciente y la registrada en el diario de administración.

- Registrar si hasta el momento hubo infecciones bacterianas serias y/o no serias y de qué tipo; pérdida de días escolares/laborales; imposibilidad para realizar actividades de la rutina diaria; necesidad de hospitalización a causa de infección; uso de antibiótico-profilaxis u otros tratamientos.
- Otorgar un turno para la visita 12.

## Visita 12

### 48 semanas +/- 2 días posterior a la Visita 1

- Antes de la aplicación de GAMMASUB UNC, extraer una muestra de sangre para la determinación de marcadores virales para VHB, VHC y VIH por PCR; hemograma con recuento de plaquetas; glucosa; urea; creatinina; GOT; GPT; GGT; bilirrubina directa e indirecta; proteinograma por electroforesis; subpoblaciones linfocitarias; dosaje de inmunoglobulinas residuales IgG, IgA, IgM e IgE.; dosaje de anticuerpos específicos para neumococo, tétanos, difteria, hepatitis A, hepatitis B y rubeola. Evaluar signos vitales: T° Corporal; Frecuencia Cardiaca; Frecuencia respiratoria; Presión sanguínea.
- Administrar el medicamento acorde a la pauta terapéutica.
- Evaluar la tolerabilidad local del medicamento:
  - Registrar sitios, tiempo y volumen de infusión.
  - Registrar reacciones locales y clasificarlas en *leves – moderadas - severas*
- Evaluar la ocurrencia de RAM de tipo sistémicas inmediatas, en el momento de la aplicación del medicamento y dentro de los 60 minutos posteriores.
- Registrar eventos adversos ocurridos desde la última visita, utilizando la información provista por el paciente y la registrada en el diario de administración.
- Registrar si hubo infecciones bacterianas serias y/o no serias y de qué tipo; pérdida de días escolares/laborales; imposibilidad para realizar actividades de la rutina diaria; necesidad de hospitalización a causa de infección; uso de antibiótico-profilaxis u otros tratamientos.
- Otorgar un turno para la visita final.

## **Visita Final**

### **52 semanas +/- 2 días posterior a la Visita 1**

- Registrar eventos adversos ocurridos desde la última visita, utilizando la información provista por el paciente y la registrada en el diario de administración.
- Registrar si hasta el momento hubo infecciones bacterianas serias y/o no serias y de qué tipo; pérdida de días escolares/laborales; imposibilidad para realizar actividades de la rutina diaria; necesidad de hospitalización a causa de infección; uso de antibiótico-profilaxis u otros tratamientos.
- Finalización del protocolo.

## **MANEJO Y TRASLADO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS**

Todas las determinaciones de laboratorio se realizarán en el centro de análisis clínicos de la Fundación para el Progreso de la Medicina (FPM) según sus protocolos. La extracción de sangre la llevará a cabo personal del laboratorio del centro participante, utilizando material provisto por la FPM y siguiendo las pautas indicadas para la conservación de muestras, hasta el retiro de las mismas.

El informe de los resultados será enviado a los IP para su registro en el CRF.

## **DISCONTINUACIÓN PREMATURA DEL ESTUDIO**

### **Finalización por parte del Patrocinante**

El patrocinante, Laboratorio de Hemoderivados UNC, será el encargado del Monitoreo del estudio a fin de procurar datos de calidad y velar por la seguridad de los pacientes. En caso de detectarse incumplimientos reiterados al protocolo se le informará al IP a fin de que sean subsanados. El patrocinante podrá finalizar el estudio en cualquier momento por una o varias de las siguientes razones:

- Error en el reclutamiento de los pacientes
- Violación del protocolo no justificada.
- Datos incorrectos o incompletos.
- Prácticas inseguras o no éticas.

- Seguridad cuestionable del producto en estudio.
- Decisión administrativa.

Las razones de la discontinuación deberán ser documentadas apropiadamente y comunicadas al Investigador Principal y al Comité Institucional de Ética de la Investigación en Salud (CIEIS) correspondiente.

#### **Finalización por parte del Investigador**

Si el investigador decide finalizar el reclutamiento y/o el estudio antes del tiempo establecido, considerando las observaciones clínicas del estudio, otorgará una declaración por escrito al Patrocinante para explicar las razones de finalización prematura del estudio y será autorizado para discontinuarlo.

#### **Finalización por parte del paciente**

Ante el desarrollo de un evento adverso relacionado al medicamento en estudio, de acuerdo a lo mencionado en el prospecto del mismo y según criterio médico, el paciente discontinuará su participación en el protocolo, haciéndose cargo del tratamiento del evento el patrocinante.

El paciente puede decidir retirarse del ensayo por diversas causas de acuerdo a lo establecido en el consentimiento informado o asentimiento. Esto justificará el reemplazo por otro paciente.

#### **TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

La recolección de datos se realizará mediante un formulario de registro electrónico de datos clínicos que deberá ser completado por los profesionales médicos en cada institución de salud (ANEXO IV). Además, se entregará a cada paciente un diario de infusiones (ANEXO V) en el que deberán registrar información relevante a cada administración, procesos infecciosos que padezcan, medicación concomitante y eventos adversos, en el caso de que ocurran. Los pacientes recibirán instrucciones para poder llevar a cabo esta tarea.

El paciente contará con la posibilidad de comunicarse con su médico de cabecera ante cualquier duda que pueda surgir, dándose pautas de alarma para que el paciente pueda identificar cuando está cursando un cuadro infeccioso, debiendo notificarlo a su médico.

### **ANÁLISIS DE DATOS**

Los formularios completos con los datos de uso de GAMMASUB UNC se deberán entregar al Laboratorio de Hemoderivados UNC en los plazos que se estipulen de común acuerdo. Los datos serán procesados por profesionales del Laboratorio de Hemoderivados UNC y en conjunto con los profesionales médicos que intervengan, se elaborará un informe concluyente.

Para el análisis estadístico de la información registrada, se emplearán procedimientos de estadística descriptiva e inferencial. Para todas las variables relevadas en el Formulario de Registro de Datos, se efectuará un análisis descriptivo. En el caso de las variables categóricas se construirán tablas de frecuencias mostrando la cantidad de casos y el porcentaje de pacientes para cada categoría de las variables consideradas. Para variables numéricas, se determinará promedio y variabilidad.

Para el análisis inferencial se emplearán diferentes metodologías adaptadas a cada estudio en particular. Para determinar la relación entre variables categóricas se emplearán tablas de contingencia que son formas tabulares de presentar datos categorizados y que permiten el análisis simultáneo de dos o más variables. Tal es el caso de la ocurrencia de reacciones adversas pos tratamiento que deben relacionarse con otras variables categóricas. En todos los estudios inferenciales, la significación estadística se considerará para aquellos valores de las pruebas estadísticas que muestren un p-valor superior al 0,05.

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS Y CONFIDENCIALIDAD**

El presente trabajo se llevará a cabo cumpliendo con los lineamientos éticos señalados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, en las Pautas Éticas Internacionales para Investigación Biomédica del Consejo de Organizaciones

Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) y en la Declaración de UNESCO sobre Bioética y Derechos Humanos. Asimismo, se regirán de acuerdo a la Guía de las Buenas Prácticas de Investigación Clínica en Seres Humanos del Ministerio de Salud de la República Argentina (Res 1480/2010).

El estudio contará con la aprobación del CIEIS correspondiente a cada institución de salud en donde se lleve a cabo este trabajo.

Cada paciente que participe del estudio, o su representante legal, deberá realizar la firma de un formulario de consentimiento informado y asentimiento, cuando corresponda, para poder ser incluido como parte de la muestra en investigación. En dicho proceso se le informará que su identidad es confidencial, que no se pierden sus derechos legales, que es un estudio autorizado y que puede retirarse del estudio si así lo desea; además se le informará de todos los efectos adversos que el fármaco en estudio podría ocasionarle.

La confidencialidad de los pacientes que participen en el estudio será preservada mediante el cumplimiento de la Ley habeas Data 25326, que asegura la protección integral de los datos personales asentados en archivos, registros, bancos de datos, u otros medios técnicos de tratamiento de datos, sean éstos, públicos o privados destinados a dar informes, para garantizar el derecho al honor y a la intimidad de las personas.

La información generada podrá utilizarse en reuniones científicas y publicarse con la participación y acuerdo de las partes, así como también se podrán realizar actividades de capacitación (ateneos, reuniones clínicas o talleres) en las instituciones de salud acorde a lo requerido por los profesionales.

#### **CONSIDERACIONES OPERATIVAS**

Se firmará una nota/acta acuerdo (ANEXO VI) entre las instituciones que participen y el Laboratorio de Hemoderivados UNC en la que se especifica las responsabilidades de cada parte. Se definirá quienes serán los profesionales responsables en cada institución que participe y en el Laboratorio de Hemoderivados UNC. El estudio comenzará una vez que se cuente con la aprobación del CIEIS correspondiente a cada institución y del Consejo de

Evaluación Ética de las Investigaciones en Salud (CoEIS), cuando corresponda, y finalizará una vez analizados los datos de los pacientes incluidos en el mismo.

Para aquellos pacientes que no cuenten con obra social u otro tipo de cobertura de salud y que sean asistidos en instituciones públicas, el medicamento será donado por el LH-UNC.

En el caso de pacientes con obra social o seguro de salud y que sean atendidos en instituciones privadas, el medicamento será provisto por las vías habituales de distribución.

La autoría de las publicaciones que surjan de la investigación se compartirá entre los profesionales participantes, tanto de los centros de salud como del Laboratorio de Hemoderivados.

## ANEXO I

### CARACTERÍSTICAS DEL MEDICAMENTO, MODO DE ADMINISTRACIÓN Y PAUTA TERAPÉUTICA

GAMMASUB UNC contiene principalmente inmunoglobulina G con un amplio espectro de anticuerpos contra agentes infecciosos característicos de la región.

Es una solución incolora, amarillo pálido o marrón claro; límpida o ligeramente opalescente. Durante el periodo de almacenamiento puede adquirir la formación de una leve turbidez o pequeña cantidad de partículas. No usar si la solución es muy turbia o presenta depósitos.

El método de elaboración de este medicamento incluye una etapa de pasteurización como método de inactivación viral para garantizar su seguridad biológica. Además, tanto la materia prima como el producto final son sometidos a estrictos controles de calidad mediante técnicas inmunobiológicas de última generación y técnicas de amplificación del ácido nucleico (NAT) desarrolladas in house, para la detección de VIH, VHB y VHC.

#### COMPOSICIÓN:

Principio Activo		Contenido mg/ml de solución	Unidad de Medida
Inmunoglobulina Normal	Humana	160	mg/ml
Inmunoglobulina Hepatitis A	anti	≥100	UI/ml

PRESENTACIONES: viales de 3 ml (0.48g) – 10 ml (1.6g) – 20 ml (3.2g)

#### ALMACENAMIENTO:

- Estable durante un periodo de 36 meses entre 2 y 8 °C
- Condiciones especiales: estable durante 3 meses entre 15 y 25°C o hasta su fecha de vencimiento (lo que ocurra primero).

### ADMINISTRACIÓN:

La administración debe realizarse por vía subcutánea, a temperatura corporal. Se puede inyectar en sitios como el abdomen, el muslo, el brazo y la cadera lateral. Los sitios donde se aplica deben distar al menos 5 cm entre ellos. NO ADMINISTRAR POR VÍA ENDOVENOSA. La velocidad de administración inicial no debe exceder de 10 ml/h por sitio de inyección. En caso de buena tolerancia la velocidad de administración puede aumentarse gradualmente hasta 22 ml/h por sitio de inyección.

No se recomienda inyectar más de 15 ml en un mismo sitio.

### DOSIFICACIÓN:

La recomendación general es administrar una dosis inicial de al menos 0,2 hasta 0,5 g/kg de peso corporal dividida en varios días con una dosis diaria máxima de 0,1 a 0,15 g/kg de peso corporal. Una vez alcanzado el estado de equilibrio de los niveles de IgG se debe administrar dosis de mantenimiento, con una frecuencia idealmente semanal, con el fin de lograr una dosis mensual acumulativa de 0,4 a 0,8 g/kg.

## ANEXO II - GLOSARIO

### Eventos Adversos

Un evento adverso es cualquier evento clínico desfavorable, no deseado, ni previsto, en forma de signos, síntomas, enfermedad u observaciones de laboratorio o psicológicas en un ser humano que participa en un estudio clínico sin considerar la relación causal.

### Eventos Adversos Serios

Se considera evento adverso serio (EAS) a cualquier ocurrencia desfavorable en el transcurso y el contexto de una investigación sobre un producto o procedimiento diagnóstico o terapéutico que resulta en fallecimiento, amenaza la vida, requiere hospitalización o prolongación de la hospitalización existente, resulta en incapacidad o invalidez persistente o significativa, es una anomalía congénita o defecto de nacimiento o es médicamente significativa según un criterio médico. Lo precedente se aplica sin que sea necesaria la existencia presumible de nexo causal entre la aplicación del producto o tratamiento y el evento adverso.

### Clasificación de Eventos adversos

Grado 1 – Leves: Síntomas que no interfieren o producen una interferencia mínima en el desarrollo de las actividades sociales y funcionales habituales.

Grado 2 – Moderados: Síntomas que no provocan una interferencia mayor que la mínima en el desarrollo de las actividades sociales y funcionales habituales.

Grado 3 – Severos: Síntomas que provocan incapacidad de realizar las actividades sociales y funcionales habituales y que requieren de intervención médica.

Grado 4 - Potencialmente mortales: Síntomas que provocan incapacidad de realizar actividades básicas de cuidado personal O que requieren de intervención médica o quirúrgica para impedir una disfunción irreparable, invalidez crónica O tener que acudir a urgencias por una consulta o internación.

**Reacción Adversa a Medicamento (RAM):** es una respuesta a un fármaco que es nociva y no deseada y que tiene lugar cuando éste se administra en dosis normalmente utilizadas en seres humanos para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica.

**Reacción Adversa Seria e Inesperada (RAMSI):** es la reacción adversa que resulta en fallecimiento, amenaza la vida, requiere hospitalización o la prolongación de una hospitalización existente o produce incapacidad o invalidez persistente o significativa, y cuya naturaleza o severidad no es consistente con la información del producto descrita en la MPI u otra documentación

### **Clasificación de RAM**

Tipo A: son aquellos debidos a los efectos farmacológicos (aumentados). Tienden a ser bastante frecuentes, dosis-dependientes y, a menudo, pueden ser evitados usando dosis más apropiadas para el paciente individual. Estos efectos pueden normalmente ser reproducidos y estudiados experimentalmente y, frecuentemente, están ya identificados antes de su comercialización.

Tipo B: característicamente suceden sólo en una minoría de pacientes y muestran una mínima o ninguna relación con la dosis. Normalmente son poco frecuentes e impredecibles, y pueden ser graves y difíciles de estudiar. Pueden ser inmunológicos o manifestarse solamente en algunos pacientes con factores predisponentes, a menudo desconocidos. Las reacciones de tipo inmunológico pueden variar desde erupciones (rash), anafilaxia, vasculitis, lesión orgánica inflamatoria, hasta síndromes autoinmunes muy específicos. También se presentan efectos de Tipo B no inmunológicos en una minoría de pacientes predispuestos, intolerantes, por ejemplo, debido a un defecto congénito del metabolismo o a una deficiencia adquirida de una enzima determinada, con el resultado de una vía metabólica alterada o a una acumulación de un metabolito tóxico

Tipo C: se refiere a situaciones en las que la utilización del medicamento, a menudo por razones desconocidas, aumenta la frecuencia de una enfermedad “espontánea”. Los efectos Tipo C pueden ser graves y frecuentes (incluyen tumores malignos) y pueden

ocasionar efectos acusados en la salud pública. Pueden ser coincidentes, y a menudo, estar relacionados, con efectos prolongados; frecuentemente no hay secuencia temporal sugerente y puede ser difícil de probar la asociación con el medicamento

Tipo D: incluyen la carcinogénesis y la teratogénesis.

**Reacción alérgica al medicamento:** reacción adversa al medicamento que se caracteriza por ser dosis-independiente y que es mediada por el sistema inmunológico. Se clasifican en cuatro tipos clínicos principales:

Tipo 1: conocido como reacción anafilactoide inmediata o de hipersensibilidad inmediata, está mediada por la interacción del alérgeno (medicamento) y los anticuerpos de tipo IgE. Las reacciones producidas por administración de la penicilina constituyen un ejemplo de este tipo.

Tipo 2: o citotóxica, consisten en reacciones de fijación del complemento entre el antígeno y un anticuerpo presente en la superficie de algunas células. Estas reacciones incluyen las anemias hemolíticas provocadas por medicamentos, las agranulocitosis y otras.

Tipo 3: reacción mediada por un complejo inmune que se deposita en las células del tejido u órgano blanco.

Tipo 4: resulta de la interacción directa entre el alérgeno (medicamento) y los linfocitos sensibilizados. También se conoce como reacción alérgica retardada e incluye la dermatitis por contacto.

# ANEXO III – Prospecto para pacientes

## GAMMASUB UNC INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL

LEA TODO EL PROSPECTO DETENIDAMENTE ANTES DE EMPEZAR A USAR ESTE MEDICAMENTO, PORQUE CONTIENE INFORMACIÓN IMPORTANTE PARA USTED.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

ESTE PROSPECTO CONTIENE:

1. Qué es GAMMASUB UNC y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de comenzar un tratamiento con GAMMASUB UNC
3. Posibles efectos adversos
4. Cómo conservar GAMMASUB UNC
5. Cómo usar GAMMASUB UNC

### 1. Qué es GAMMASUB UNC y para qué se utiliza

#### Qué es GAMMASUB UNC

GAMMASUB UNC es un medicamento que contiene anticuerpos llamados Inmunoglobulinas que ayudan al organismo a luchar contra infecciones (virales y bacterianas) y es usado para el tratamiento de inmunodeficiencias.

#### Cómo actúa GAMMASUB UNC

GAMMASUB UNC contiene inmunoglobulinas que se han obtenido de plasma humano normal proveniente de donantes voluntarios de sangre sanos y rigurosamente controlados. El medicamento funciona exactamente igual que las inmunoglobulinas presentes de forma natural en la sangre, protegiendo al organismo de las infecciones.

#### Para qué se utiliza GAMMASUB UNC

GAMMASUB UNC se usa en las siguientes situaciones:

1. Tratamiento de adultos y niños que nacen con una menor capacidad o con incapacidad para producir inmunoglobulinas.
2. Tratamiento de adultos y niños con algunos tipos de cáncer de la sangre (como mieloma o leucemia linfocítica crónica) que conducen a niveles muy bajos de inmunoglobulina en la sangre y causan infecciones recurrentes.
3. Prevención de la Hepatitis A:  
Para viajeros que se encuentran a menos de dos semanas de la posible exposición.  
Para personas que estuvieron expuestas a un posible contagio dentro de las dos semanas anteriores.
4. Tratamiento de la inflamación de mucosas por terapia radiante.

### 2. Qué necesita saber antes de comenzar un tratamiento con GAMMASUB UNC

#### NO use GAMMASUB UNC:

- En vasos sanguíneos (venas y arterias).
- Si es alérgico a las inmunoglobulinas humanas o algunos de los ingredientes inactivos (excipientes) que contiene este medicamento: glicina, cloruro de sodio.

Informe a su médico antes del tratamiento si ha sufrido alguna intolerancia a alguno de estos componentes anteriormente.

- Si está embarazada o en período de lactancia, o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, informe a su médico o farmacéutico. Su médico decidirá si puede recibir GAMMASUB UNC durante el embarazo o mientras esté dando el pecho.
- Si sufre de trombocitopenia o cualquier desorden de la coagulación que contraindique la inyección intramuscular.
- Si tiene deficiencia de IgA con anticuerpos anti-IgA. GAMMASUB UNC contiene cantidades residuales de IgA que pueden provocar reacciones alérgicas
- No debe mezclar GAMMASUB UNC con otros medicamentos.
- Antes de vacunarse, informe a su médico acerca de su tratamiento con GAMMASUB UNC.

### 3. Posibles efectos adversos

- Reacciones en el lugar de la inyección: tumefacción, inflamación, eritema, endurecimiento, calor local, prurito, hematomas o rash cutáneo
- Dolor de cabeza
- Reacciones alérgicas, como un descenso repentino de la tensión arterial o shock (p. ej., podría sentirse aturrido o mareado, sentir mareos al levantarse, tener las manos y los pies fríos, una sensación anómala de latido cardíaco o dolor torácico o tener visión borrosa)
- Reacciones cutáneas como irritación, enrojecimiento, erupción, ampollas
- Escalofríos, sensación de frío, temperatura corporal baja (hipotermia)
- Malestar general
- Náuseas
- Vómitos
- Dolor en las articulaciones (artralgia)
- Dolores leves de espalda

Estos efectos adversos pueden producirse aunque usted haya recibido

anteriormente inmunoglobulinas humanas y las haya tolerado bien.

**Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.**

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:  
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>  
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

### 4. Cómo conservar GAMMASUB UNC

- MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
- Conservar el vial en heladera a una temperatura entre 2 y 8°C en su envase exterior original (cartón) para protegerlo de la luz.
- GAMMASUB UNC puede almacenarse entre 15°C y 25°C durante un período de tres meses o hasta la fecha de vencimiento (dependiendo qué fecha tenga lugar antes). Si GAMMASUB UNC fuera sacado de la heladera, por favor anote en el envase la fecha en la cual se retiró el vial de la heladera y anote la nueva fecha de vencimiento. La nueva fecha de vencimiento debe ser tres meses desde que el vial se retiró de la heladera o la fecha de vencimiento que figura en el envase (dependiendo qué fecha tenga lugar antes).
- Una vez perforado el tapón, utilizar su contenido de forma inmediata.
- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.
- No congelar.
- No tire los medicamentos por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico dónde tirar los medicamentos que ya no utiliza. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

GAMMASUB UNC está disponible en viales de 3, 10, y 20 mL.

### 5. Cómo usar GAMMASUB UNC

GAMMASUB UNC es un medicamento estéril inyectable para administración subcutánea (bajo la piel) o intramuscular.

#### NO ADMINISTRAR GAMMASUB UNC EN EL VASO SANGUÍNEO (VENA O ARTERIA)

Su médico decidirá qué cantidad de GAMMASUB UNC recibirá usted, en función de su peso y respuesta al tratamiento.

GAMMASUB UNC está lista para usar y debe ser administrada a temperatura corporal.

#### ADMINISTRACION SUBCUTANEA

Las siguientes instrucciones intentan ser sólo una guía, consulte si tiene dudas acerca de la administración.

Antes de administrar GAMMASUB UNC, usted debería recibir el entrenamiento apropiado por parte de un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento de inmunodeficiencias y en la instrucción de pacientes para el tratamiento en casa.

#### Paso 1: Preparación previa para la infusión

- Lávese las manos minuciosamente. Es la mejor manera de prevenir las infecciones.



#### Reúna los siguientes elementos:

- Vial de GAMMASUB UNC
- Jeringas estériles
- Agujas y/o catéter tipo butterfly estériles
- Cuaderno diario de tratamiento
- Gasas estériles
- Gasas / algodón / almohadillas con alcohol o toallas antisépticas
- Recipiente para desechar agujas y jeringas
- Bomba de infusión (opcional)

Su médico o profesional de la salud puede darle una lista de elementos necesarios.



**Paso 2: Revisión de los viales de GAMMASUB UNC**

- Mantener el vial de GAMMASUB UNC fuera de la heladera hasta que alcance temperatura ambiente
- Realice una inspección visual del vial de GAMMASUB UNC.
- La solución debe ser incolora, amarillo pálido o marrón claro, debe estar limpia o ligeramente opalescente.
- Durante el periodo de almacenamiento puede adquirir la formación de una leve turbidez o pequeña cantidad de partículas.
- No deben utilizarse soluciones que estén turbias.
- No utilizar GAMMASUB UNC con posterioridad a la fecha de vencimiento que aparece en el envase.
- Revise la etiqueta y asegúrese de que sea el vial correspondiente a GAMMASUB UNC.



**Paso 3: Preparación de GAMMASUB UNC para la inyección**

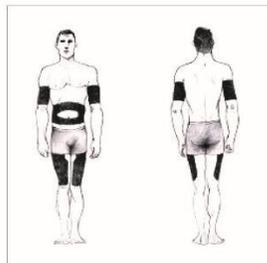
- Lávese las manos minuciosamente.
- Retire la tapa plástica de seguridad del vial, desinfecte el tapón de goma con alcohol y deje que se seque.
- Prepare el equipo (jeringas y agujas) para extraer GAMMASUB UNC del vial.
- Conecte una aguja estéril a la punta de la jeringa y use la técnica aséptica tal como lo instruyó el profesional de la salud.
- Llene la jeringa con aire, tirando del émbolo hacia atrás hasta que el volumen de aire sea igual al volumen de GAMMASUB UNC que se va a administrar.
- Coloque el vial de GAMMASUB UNC sobre una superficie lisa, inserte la aguja en el centro del tapón de goma desinfectado previamente y luego, inyecte el aire contenido en la jeringa dentro del vial de GAMMASUB UNC.
- Invierta el vial, con la aguja y jeringa permaneciendo todavía en él, asegurándose que la punta de la aguja esté cubierta completamente de GAMMASUB UNC.
- Retire la cantidad de solución de GAMMASUB UNC tirando del émbolo de la jeringa.
- Remueva el sistema (jeringa con aguja) del vial y descarte la aguja en un recipiente para desechar agujas y jeringas.
- Luego, coloque una aguja estéril nueva en la jeringa conteniendo GAMMASUB UNC preparada para la inyección.
- Si utiliza catéter tipo butterfly, purgue el aire del sistema haciendo leve presión con el émbolo de la jeringa hasta observar que no queda aire.



- Si utiliza bomba de infusión, siga las instrucciones del fabricante para el llenado del reservorio y sistema de administración.

**Paso 4: Preparación del sitio de inyección**

- Para la inyección subcutánea de GAMMASUB UNC se recomiendan las siguientes áreas
  - Pared del abdomen
  - Brazo
  - Muslo y/o glúteo



- GAMMASUB UNC está lista para usar y debe ser administrada a temperatura corporal.

- Seleccione el sitio apropiado de inyección, dependiendo de la dosis total de GAMMASUB UNC que requiera y las instrucciones de su profesional de la salud.

**Paso 5: Inyección de GAMMASUB UNC**

- Limpie el sitio de inyección con gasa / algodón / almohadilla con alcohol o toalla antiséptica con movimiento circular. Deje que la piel se seque.
- Utilizando dos dedos, sujete la piel y tal como lo instruyó su profesional de la salud, inserte la aguja directamente en el tejido subcutáneo y no en el vaso sanguíneo.



- Siempre, antes de iniciar la infusión, debe verificar que no ha insertado la aguja accidentalmente en un vaso sanguíneo. Para esto, cuando inserte la aguja y/o catéter tipo butterfly, tire el émbolo de la jeringa suavemente hacia atrás y verifique si aparece sangre en la misma. Si aparece sangre, retire y descarte la aguja.
- Repita los pasos utilizando una nueva aguja y/o nuevo catéter tipo butterfly y nuevo sitio de inyección.
- Fije la aguja a la piel aplicando una gasa estéril y/o cinta transparente.
- Si necesita administrar en más de un sitio de inyección, repita este paso en un sitio opuesto del cuerpo.

**Paso 6: Finalización de la inyección**

- Finalizada la administración, retire la aguja del sitio de inyección y presione suavemente el sitio de punción con una gasa estéril (proceda como lo instruyó su profesional de la salud).
- Descarte los materiales utilizados en un recipiente adecuado.
- Tome nota en su cuaderno de tratamiento de:
  - La fecha de administración
  - Número de lote del medicamento
  - Volumen inyectado, velocidad de administración, número y localización de los puntos de inyección.

**ADMINISTRACIÓN INTRAMUSCULAR:**

Las inyecciones intramusculares deberán ser efectuadas por profesionales de la salud.

**SI TIENE ALGUNA DUDA ACERCA DEL USO DE ESTE PRODUCTO, CONSULTE A SU MÉDICO, FARMACÉUTICO O ENFERMERO.**

Para más información de este producto puede contactarse con el Laboratorio productor:

Laboratorio de Hemoderivados "Presidente Illia" de la Universidad Nacional de Córdoba. Legajo N° 6923. Av. Valparaíso s/n, Ciudad Universitaria. X5000HRA. Córdoba, República Argentina.

TE: + 54 351 7334122/4123  
FAX: + 54 351 4334124

Web: [www.unc-hemoderivados.com.ar](http://www.unc-hemoderivados.com.ar)  
e-mail: [laboratorio@hemo.unc.edu.ar](mailto:laboratorio@hemo.unc.edu.ar)

VERSIÓN: 001

**HEMODERIVADOS**   
LABORATORIO FARMACÉUTICO

# ANEXO IV – FORMULARIO DE REGISTRO DE DATOS CLÍNICOS

## DATOS DEL PACIENTE

Fecha de Visita de Screening: ____/____/____ N° ID paciente:: _____ dd/mm/aaaa
-----------------------------------------------------------------------------------

Institución	Ciudad	Provincia

Mujer	Hombre	No especificado			
Sexo al momento de nacer			Fecha de nacimiento	Edad	Peso

¿Presenta antecedentes alérgicos?

SI	NO
----	----

¿Recibió anteriormente tratamiento con inmunoglobulinas?

SI	NO
----	----

En caso de respuesta afirmativa a la pregunta anterior:

Endovenoso	Subcutáneo
SI	NO

¿Qué tipo de tratamiento recibió?

¿Tuvo reacciones adversas (RA) con ese producto?

Describir tipo de RA:

---

---

---

<b>MEDICIONES DE LABORATORIO</b>			
<b>Parámetro</b>	<b>Basal</b>	<b>Semana 24</b>	<b>Semana 48</b>
Recuento de glóbulos blancos (x10 <sup>9</sup> /L)			
Recuento de Linfocitos (x10 <sup>9</sup> /L)			
Hemoglobina (g/dL)			
Recuento de glóbulos rojos (x10 <sup>9</sup> /L)			
Hematocrito (%)			
Recuento de plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)			
Eritrosedimentación (mm/hr)			
PC Reactiva			
Glucemia (mg/dL)			
Uremia (mg/dL)			
Creatininemia (mg/dL)			
AST (GOT) (mUI/mL)			
ALT (GPT) (mUI/mL)			
Ac específicos Neumococo			
Ac específicos Tétanos			
Ac específicos Difteria			
Ac específicos VHA			
Ac específicos VHB			
Ac específicos rubeola			

<b>NIVELES SÉRICOS DE IgG</b>									
<b>Semana</b>	<b>Basal</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>16</b>	<b>24</b>	<b>32</b>	<b>40</b>	<b>48</b>
<b>Valor hallado (g/l)</b>									
<b>Fecha</b>									
<b>Valores de Referencia</b>									

<b>NIVELES SÉRICOS DE IgA</b>									
<b>Semana</b>	<b>Basal</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>16</b>	<b>24</b>	<b>32</b>	<b>40</b>	<b>48</b>
<b>Valor hallado (g/l)</b>									
<b>Fecha</b>									
<b>Valores de Referencia</b>									

<b>NIVELES SÉRICOS DE IgM</b>									
<b>Semana</b>	<b>Basal</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>16</b>	<b>24</b>	<b>32</b>	<b>40</b>	<b>48</b>
<b>Valor hallado (g/l)</b>									
<b>Fecha</b>									
<b>Valores de Referencia</b>									

<b>NIVELES SÉRICOS DE IgE</b>									
<b>Semana</b>	<b>Basal</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>16</b>	<b>24</b>	<b>32</b>	<b>40</b>	<b>48</b>
<b>Valor hallado (g/l)</b>									
<b>Fecha</b>									
<b>Valores de Referencia</b>									

## ADMINSITRACION DEL MEDICAMENTO

Fecha de infusión	Dosis	Sitio de infusión	Volumen infundido por sitio (ml)	Tiempo de infusión por sitio (Min)	Presentación (frasco de 3; 10 o 20 ml)	N° de lote	Fecha de vencimiento	Medicación concomitante	
								Pre-administración (si aplica)	Post-administración (si aplica)

SIGNOS VITALES						
(Registrar fecha de infusión debajo de cada infusión)	Infusión 1	Infusión 2	Infusión 3	Infusión 4	Infusión__	Infusión__
T° corporal (en °C)						
Frecuencia Cardiaca (latidos/min)						
Frecuencia Respiratoria (respiraciones/min)						
Presión sanguínea (mmHg)						

**REACCIONES LOCALES EN EL SITIO DE INFUSIÓN**  
 (#Categorización: Leve; Moderada; Severa)

Reacción Adversa	Fecha _/_/__	Categorización	Fecha _/_/__	Categorización	Fecha _/_/__	Categorización
Sensibilidad local						
Dolor local						
Tumefacción						
Inflamación						
Eritema						
Endurecimiento						
Calor local						
Prurito						
Hematomas						
Rash cutáneo						
T° corporal 1 h post infusión						

# *Leve*: causa disconformidad, pero no interfiere con las actividades de rutina del paciente; *Moderada*: causa disconformidad suficiente como para interferir con las actividades de rutina del paciente; *Severa*: impide realizar las actividades de rutina del paciente

**REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTO SISTEMICAS**  
(Hasta 24 hs post infusión)

<b>Reacción Adversa</b>	<b>Fecha</b> _/_/_							
Escalofríos								
Fiebre								
Cefalea								
Malestar								
Nauseas								
Vómitos								
Artralgia								
Dolor de espalda								
Descenso de la presión arterial								
Disnea								
Reacciones cutáneas								
Shock anafiláctico								
Otros: especificar								

### OCURRENCIA DE INFECCIONES

Visita / Semana	Fecha de inicio de infección	Fecha de fin de infección	Tipo de Infección Viral (V) Bacteriana (B)	Infección Bacteriana Seria* SI / NO	Requirió Antibiotico- terapia SI / NO	Días de uso de ATB	Requirió internación SI / NO	Días de hospitalización	Días escolares/ jardín maternal perdidos	Días laborales perdidos	Dificultad para realizar actividades de la rutina diaria (describir)
Visita 3 Semana 2											
Visita 5 Semana 4											
Visita 7 Semana 8											
Visita 8 Semana 16											
Visita 9 Semana 24											
Visita 10 Semana 32											
Visita 11 Semana 40											
Visita 12 Semana 48											

\*Definidas como: neumonía bacteriana; bacteriemia / septicemia; osteomielitis / artritis séptica; meningitis bacteriana; absesos viscerales (según criterios de la Food and Drug Administration).

REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS					
Descripción del Evento Adverso	Fecha y hora de comienzo  Fecha de finalización	Intensidad	Evolución	Relación causal con la medicación en estudio	Acciones tomadas frente al desarrollo del EA
	____/____/____ _____ hora  ____/____/____ _____ hora  Continúa	Leve  Moderada  Severa	Recuperado  Secuelas  Fatal  No recuperado  Desconocido	Relacionada  Probable  Posible  Dudosa  No relacionada	
	____/____/____ _____ hora  ____/____/____ _____ hora  Continúa	Leve  Moderada  Severa	Recuperado  Secuelas  Fatal  No recuperado  Desconocido	Relacionada  Probable  Posible  Dudosa  No relacionada	

SEGURIDAD VIRAL DE GAMMASUB UNC			
Marcador Viral	Valor Hallado		
	Basal	Semana 24	Semana 48
Ac anti VIH			
AgHBs			
Ac anti VHC			

## ANEXO V - DIARIO DE ADMINISTRACIÓN DE GAMMASUB UNC

Id paciente	Sexo	Edad	Peso	Dosis (gr/Kg/semana)

### ADMINISTRACIÓN DE GAMMASUB UNC

Fecha de infusión	Sitio de infusión	Volumen infundido por sitio (ml)	Tiempo de infusión por sitio (Min)	Presentación (frasco de 3; 10 o 20 ml)	Lote	Vto.	Medicamento extra antes, durante o luego de la infusión ¿Cuál?

### REACCIONES ADVERSAS LOCALES EN EL SITIO DE INFUSIÓN (Marcar con ✓)

Fecha	Sitio de infusión	Reacción adversa local										
		Sensibilidad local	Dolor local	Tumefacción	Inflamación	Eritema	Endurecimiento	Calor local	Prurito	Hematoma	Rash cutáneo	*Categoría

\***Leve**: causa disconformidad, pero no interfiere con las actividades de rutina del paciente; **Moderada**: causa disconformidad suficiente como para interferir con las actividades de rutina del paciente; **Severa**: impide realizar las actividades de rutina del paciente

### REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTO (RAM) SISTEMICAS (Hasta 24 hs post infusión)

Fecha	Escalofríos	Fiebre	Cefalea	Malestar	Nauseas	Vómitos	Dolor articular	Dolor de espalda	Descenso de PA**	Disnea	Reacciones cutáneas	Shock anafiláctico	Otras

\*\*PA: Presión arterial

### OCURRENCIA DE INFECCIONES BACTERIANAS Y VIRALES

Fecha de inicio	Diagnóstico médico	Medicación indicada				Días escolares perdidos	Días de guardería perdidos	Días laborales perdidos	Requirió hospitalización SI / NO	Días de hospitalización
		Nombre	Dosis	Frecuencia	# Vía de admin.					

# Vías de administración: *oral; intravenosa; intramuscular; subcutánea; sublingual; tópica; oftálmica; inhalatoria; rectal; vaginal*

## ANEXO VI

### MODELO ACUERDO PARA EL ESTUDIO CLÍNICO

“ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE INMUNOGLOBULINA G SUBCUTÁNEA DE ORIGEN NACIONAL EN PACIENTES CON ERRORES INNATOS DE LA INMUNIDAD”

Este acuerdo se celebra entre Universidad Nacional de Córdoba - Laboratorio de Hemoderivados (Patrocinador), representado en este acto por el Director Ejecutivo, Ing. Gabriel Tavella, con domicilio en Av. Haya de la Torre s/n, Pabellón Argentina, 2º Piso, Ciudad Universitaria, Córdoba y el Dr. XXXXXXXX (el Investigador Principal) con domicilio laboral en: xxxxxxxxxxxx, el día ..... (en lo sucesivo fecha de vigencia).

#### **Antecedentes:**

Por cuanto el Patrocinador ha consensuado con el Investigador Principal la realización de un estudio clínico con GAMMASUB UNC del Laboratorio de Hemoderivados UNC, de acuerdo al protocolo denominado: Estudio de utilización de Inmunoglobulina G Subcutánea de origen nacional en pacientes con errores innatos de la inmunidad.

**Por cuanto** el Investigador Principal cuenta con el equipamiento necesario para la realización de dicho estudio y está de acuerdo en realizar el estudio en los siguientes términos y condiciones.

**Por lo tanto**, considerando las premisas y compromisos mutuos y los convenios expresados en el presente, las partes acuerdan lo siguiente:

#### **1. Realización del estudio**

- a. El Investigador Principal acuerda enfocar su esfuerzo y experiencia profesional para la realización del estudio conforme a los protocolos y a los términos y condiciones del presente acuerdo. En el caso que el Investigador Principal no desee proseguir con el estudio deberá informar por escrito al Patrocinador en un lapso no mayor de tres días de dicha desvinculación. El Patrocinador se reserva el derecho de designar el nuevo Investigador Principal, al cual le serán solicitados los términos y derechos de este acuerdo. En caso que la Institución no apruebe al nuevo Investigador Principal, el Patrocinador podrá dar por terminado este acuerdo conforme a lo establecido en la sección terminación.
- b. El Investigador Principal acuerda que todos los estudios auxiliares serán efectuados por personal aprobado por el patrocinador y de acuerdo a las regulaciones federales y estatales.
- c. Ni la Institución ni el Investigador Principal podrán utilizar el producto del estudio para cualquier otro uso que no fuera el mismo.

## **2. Duración del Estudio y Terminación**

- a. La duración del estudio comenzará con la aprobación del mismo por el Comité Institucional de Evaluación Ética de las Investigaciones en Salud (CIEIS) o del Consejo de Evaluación Ética de la Investigación en Salud (CoEIS), según corresponda y finalizará una vez analizados los datos de los pacientes incluidos en el mismo.
- b. El presente acuerdo puede ser terminado por el Patrocinador en cualquier momento de decisión propia siempre y cuando se notifique al Investigador Principal con quince días de anticipación. Las razones de la terminación pueden incluir incumplimiento del acuerdo por parte del Investigador Principal y decisión por información de seguridad.

## **3. Aprobación del Comité Institucional de Evaluación Ética de las Investigaciones en Salud o del Consejo de Evaluación Ética de la Investigación en Salud**

- a. El Investigador Principal deberá redactar los protocolos, avisos de reclutamiento e información para el paciente.
- b. El Investigador Principal deberá obtener previamente a su inclusión al estudio el consentimiento informado de los sujetos que participan en el mismo.

#### **4. Propiedad de Datos, Confidencialidad y Publicación**

- a. Todos los Formularios de Registro de Casos (CRF) y otros datos generados por el Investigador Principal durante el estudio serán propiedad del Patrocinador. Cualquier publicación o presentación de los datos no podrán ser efectuados si no cuentan con el acuerdo previo del Patrocinador.

#### **5. Reporte de Datos**

- a. El Investigador Principal acuerda proporcionar periódicamente al Patrocinador y de manera oportuna los datos requeridos en el CRF.
- b. El Investigador Principal deberá asegurarse que la información de datos filiatorios del paciente, contenida en el CRF, cumpla con la Ley Nacional de Protección de Datos.

#### **6. Monitoreo y Auditoria**

- a. El Investigador Principal acepta permitir el monitoreo del patrocinador o de personal contratado por el mismo y auditorias del patrocinador.
- b. El Investigador deberá tomar acciones correctivas ante requerimientos del monitoreo, auditorias o inspecciones del patrocinador.

#### **7. Indemnización**

- a. El Patrocinador defenderá e indemnizará al Investigador Principal de las pérdidas, costos, demandas y daños basados en daños corporales a un paciente causado directamente por el medicamento de estudio durante el curso del mismo.

- b. La obligación anterior del Patrocinador queda sin efecto y el Patrocinador no está obligado a cubrir cualquier gasto y de hecho, el Investigador Principal defenderá e indemnizará al Patrocinador por acciones o demandas que de cualquier manera se presenten o sean causadas por actos u omisiones voluntarias, imprudentes o negligentes o por mala práctica de Investigador Principal, o de agentes o empleados o que sea causada por fallas en el seguimiento del protocolo o fallas en el seguimiento de instrucciones escritas del Patrocinador .
- c. EL Investigador Principal, que para el cumplimiento de éste contrato solicitará el concurso de terceros, deberá presentar un listado del personal a su cargo, con nombre y apellido, D.N.I., constancia de Seguro de Accidentes Personales Integro, con el monto de las sumas aseguradas, credencial que así lo acredite al día; y será responsable exclusivo por todos los reclamos de esas personas que tuvieren su origen en las circunstancias de su participación en el cumplimiento del presente contrato, o que estuvieren directa o indirectamente vinculados con esa circunstancia.

#### **8. AVISOS: comunicaciones técnicas.**

- i) Cualquier aviso proporcionado en lo sucesivo deberá ser depositado en el correo local, enviado por FAX o entregado personalmente de la siguiente manera:
  - (1) Universidad Nacional de Córdoba. Laboratorio de Hemoderivados: Av. Valparaíso s/n, Ciudad Universitaria, Córdoba, X5000HRA, 4334122, 4334124.
  - (2) Dr. XXX XXXX: (domicilio personal del IP). Ciudad - País - TE: - Cel:

#### **9. JURISDICCION**

- a. Por cualquier diferendo derivado del presente contrato las partes se someten a la jurisdicción de los Tribunales Federales de la Ciudad de Córdoba y fijan sus domicilios en los denunciados en el encabezamiento.

**Firma del representante de la Universidad de Córdoba Hemoderivados**

Firma

Aclaración

Fecha

**Firma del Investigador Principal**

Firma

Aclaración

Fecha

**Firma del Director de la Institución Participante**

Firma

Aclaración

Fecha

---

## BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup> Stuart G. Tangye, Waleed Al-Herz, Aziz Bousfiha, Talal Chatila, Charlotte Cunningham-Rundles, Amos Etzioni, Jose Luis Franco, Steven M. Holland, Christoph Klein, Tomohiro Morio, Hans D. Ochs, Eric Oksenhendler, Capucine Picard, Jennifer Puck, Troy R. Torgerson, Jean-Laurent Casanova, Kathleen E. Sullivan. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Clinical Immunology* (2020) 40:24–64. <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>.

<sup>2</sup> Aziz Bousfiha, Leila Jeddane, Capucine Picard, Waleed Al-Herz, Fatima Ailal, Talal Chatila, Charlotte Cunningham-Rundles, Amos Etzioni, Jose Luis Franco, Steven M Holland, Christoph Klein, Tomohiro Morio, Hans D. Ochs, Eric Oksenhendler, Jennifer Puck, Troy R. Torgerson, Jean-Laurent Casanova, Kathleen E. Sullivan, Stuart G. Tangye. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol* (2020) 40:66–81.

<sup>3</sup> Consuelo Macías-Abraham, Miriam Sánchez Segura, Concepción Insua Arregui, María del Carmen García Nieblas, Gueimy Hernández Flores, Ada Arce Hernández, Julio César Merlín Linares, Raúl Martínez Triana. Tratamiento con inmunoglobulina G subcutánea en enfermos con inmunodeficiencias primarias: resultados preliminares del estudio multicéntrico cubano.

<sup>4</sup> Kobayashi RH, Gupta S, Melamed I, Mandujano JF, Kobayashi AL, Ritchie B, et al. Clinical efficacy, safety and tolerability of a new subcutaneous immunoglobulin 16.5% (octanorm [cutaquig®]) in the treatment of patients with primary immunodeficiencies. *Front Immunol* [Internet]. 2019;10:40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.00040>

<sup>5</sup> Bezrodnik L. Subcutaneous IgG replacement therapy by push in 32 patients with primary immunodeficiency diseases in Argentina. *Clin Exp Pharmacol* [Internet]. 2014;04(02). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4172/2161-1459.1000148>

<sup>6</sup> Jolles S, Bernatowska E, de Gracia J, Borte M, Cristea V, Peter HH, et al. Efficacy and safety of Hizentra® in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. *Clin Immunol* [Internet]. 2011;141(1):90–102. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2011.06.002>

<sup>7</sup> Jolles S, Borte M, Nelson RP Jr, Rojavin M, Bexon M, Lawo J-P, et al. Long-term efficacy, safety, and tolerability of Hizentra® for treatment of primary immunodeficiency disease. *Clin Immunol* [Internet]. 2014;150(2):161–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2013.10.008>

<sup>8</sup> CSL Behring. Follow-up Study of Subcutaneous Immune Globulin in Patients Requiring IgG Replacement Therapy (Japan Study) [Internet]. *Clinicaltrials.gov*. [citado el 3 de junio de 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01458171>

---

9 Grifols Therapeutics LLC. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Subcutaneous GAMUNEX-C in Pediatric Subjects With Primary Immunodeficiency - Full Text View - ClinicalTrials.Gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. [citado el 3 de junio de 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01465958>

<sup>10</sup> CSL Behring. Study of Subcutaneous Immunoglobulin in Patients With PID Requiring IgG Replacement Therapy. Full Text View - ClinicalTrials.Gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. [citado el 3 de junio de 2022]. Disponible en : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00419341>.

<sup>11</sup> Food and Drug Administration. Safety, efficacy, and pharmacokinetic studies to support marketing of immune globulin intravenous (human) as replacement therapy for primary humoral deficiency. Guidance for industry. [Internet] 2008. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/124333/download>.



Universidad Nacional de Córdoba  
2022 - Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas  
Informe Gráfico**

**Número:**

**Referencia:** Protocolo Gammasub versión final

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 53 pagina/s.