

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

P-3295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y C
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-060153- -00010-0000

Fecha: 2014-12-26 15:38:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 22

Re: Expediente No. **12-060.153**

Solicitud de patente a nombre de **BAXTER HEALTHCARE S.A. y
BAXTER INTERNATIONAL INC.**

Yo, SILVANA MARIA LOPEZ DÍAZ identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la Sociedad **BAXTER HEALTHCARE S.A. y BAXTER INTERNATIONAL INC.**, domiciliada en Opfikon, Suiza y Deerfield, Estados Unidos, respectivamente, solicitante de la patente en referencia, en respuesta al oficio No. 10452 notificado por fijación en lista el 26 de agosto de 2014, relacionado con concepto técnico de fondo, para cuya respuesta fue necesario solicitar un plazo de 30 días hábiles, mediante el memorial del día 7 de noviembre de 2014, me permito manifestar ahora:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial, un nuevo pliego reivindicatorio el cual que consta de un total de 25 reivindicaciones, en donde se han eliminado las reivindicaciones 10 y 12, en un esfuerzo por acelerar el trámite.

2. Claridad

El artículo 30 de la Dec. 486 de la Comunidad Andina establece:

Artículo 30.- Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.

1/22

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

2.1 Su Despacho ha objetado a la reivindicación 1, por no definir correctamente la estructura de la hialuronidasa PH20 soluble y a la inmunoglobulina. Adicionalmente indica que el término del preámbulo “*co-formulación*” no es claro, dado que no se sabe si es un sistema o un solvente. En respuesta a lo anterior, en primera medida se le aclara a este Despacho que el término objetado “*co-formulación*” hace referencia a una composición que comprende 2 compuestos, en donde el solvente no es necesario o no es relevante, pese a lo anterior y en un esfuerzo por acelerar el trámite, se ha reemplazado dicho término por “composición”. En lo que concierne con la falta de claridad en la definición de la inmunoglobulina y de la hialuronidasa, se le informa a este Despacho que en la nueva reivindicación, 1 se ha definido con exactitud a la inmunoglobulina, indicando que se deriva del plasma humano, que contiene más de 95% de IgG y adicionalmente, la concentración en la que se encuentra en la composición reclamada, de la cual, adicionalmente se reporta que contiene la hialuronidasa PH20, en determinada concentración y en determinada relación con respecto a la IG y por último, que contiene una sal de cloruro de metal alcalino, en determinada concentración dentro del sistema. Por último y en referencia a la expresión “*es estable a 32° C y durante 6 meses*”, se le informa respetuosamente a este Despacho, que dicha expresión no es un resultado a alcanzar, sino una propiedad de la composición reclamada que se deriva de la formulación planteada, que se expone en esta reivindicación.

2.2 Su Despacho objeta que la reivindicación 2 no es concisa, en vista de que la definición de las hialuronidasas es excesivamente amplia. En este respecto se informa que se ha obedecido a la observación del señor Examinador, quien indicaba restringir la materia allí reclamada, exclusivamente a aquella que había sido probada. De este modo se informa que en esta nueva reivindicación 2 se reportan 9 tipos de hialuronidasas PH20, las cuales son precursoras o truncaciones de la hialuronidasa humana, o especies que varían de la misma. Por tanto, cada uno de los polipéptidos de la hialuronidasa reportados en esta reivindicación, están genéticamente relacionados con los polipéptidos de hialuronidasa que se exponen en los ejemplos de la presente solicitud, lo cual implica a su vez, que éstos tendrán propiedades similares a la hialuronidasa humana soluble. Con base en lo anterior, es evidente que la nueva materia reportada en la reivindicación 2, está debidamente soportada en el capítulo descriptivo de la presente solicitud.

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

2.3 Su Despacho ha indicado que los estabilizadores que se reportan en la reivindicación 4, no encuentran suficiente soporte en el capítulo descriptivo de la solicitud. En respuesta ello, ls informamos al señor Examinador que no nos encontramos de acuerdo con dicha observación, dado que en la página 3 del capítulo descriptivo, están debidamente soportados los estabilizadores que se mencionan en esta reivindicación.

2.4 Por último, su Despacho indica que las reivindicaciones 10 y 12 reportan un producto a parir de su método de obtención, en respuesta a ello se informa que las reivindicaciones que hacían referencia a métodos, han sido eliminadas del actual pliego reivindicatorio, por ende, esta objeción de se debe ver superada.

De este modo, mediante las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio original y los argumentos otorgados en esta oportunidad, se ha respondido a cada una de las objeciones establecidas por falta de claridad, por tanto se considera que las nuevas reivindicaciones 1 a 25, cumplen a cabalidad con este requisito.

3. Observaciones con respecto a la falta de Nivel Inventivo

De acuerdo al artículo 18 de la Dec. 486, se determina:

Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

De acuerdo con lo establecido en la acción oficial pendiente, se tiene que la reivindicación 1 y sus dependientes, carecen de nivel inventivo en vista de la

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

combinación de las enseñanzas de los documentos **D2:** US2006104968 y **D2:** WO2004078140. Dicha afirmación será desvirtuada a partir de los siguientes argumentos.

Partiendo del análisis hecho por el señor Examinador, se tiene que según sus conclusiones, el documento D2 enseña todas las características técnicas esenciales de la invención, a excepción de tener un pH entre 4 y 5, diferencia que la suple el documento D3, al divulgar composiciones que tienen un pH de 5, razón por la cual, la materia divulgada en presente solitud es obvia frente a las enseñanzas del estado previo de la técnica.

De acuerdo con lo anterior, no nos encontramos de acuerdo con dicho análisis, dado que D2 no menciona ni sugiere muchos de los elementos claves e indispensables de la composición líquida estable reclamada, como por ejemplo que incluye inmunoglobulina IG en una concentración de 10% p/v a 22% p/v, una hialuronidasa PH20 que está presente en una relación de 100 unidades de hialuronidasa por gramo (U/g) de IG a 3000 U/g de IG y una sal de metal alcalino a una concentración de 0.05 M a 0.25 M, en un volumen de 10 mL a 700 mL, formulación que permite obtener una composición estable a 32 °C, por al menos 6 meses. Así mismo, D3 tampoco menciona o sugiere, una composición que comprenda inmunoglobulina e hialurodinasa, por tanto, es obvio, que la combinación de las enseñanzas de D2 y D3, no consiguen derivar de forma obvia, a la materia reclamada en la nueva reivindicación 1.

Analizando las enseñanzas del tesado previo de la técnica citado por este Despacho, se tiene que D2 hace referencia a composiciones que contienen hialuronidasa soluble, la cual puede incrementar la farmacocinética o el perfil farmacocinético de agentes farmacológicos, mediante la degradación de la glicosaminoglicans en los espacios intersticios entre las células. Adicionalmente enseña que la hialuronidasa soluble puede *“mejorar la biodisponibilidad...de un número de agentes farmacológicos y de otros agentes...”* (ver párrafo [0069]); en donde dichos agentes farmacológicos *“pueden estar en el rango de 0.005% a 100%”*(ver párrafo [0461]). Así mismo enseña que una solución estabilizada de hialuronidasa *“retiene más del 60% de la actividad de la hialuronidasa inicial, después del almacenamiento a temperatura ambiente por 360 días”*.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Pese a lo anterior, se tiene que D2 no divulga una posible combinación de la hialuronidasa soluble con la inmunoglobulina, en altas concentraciones, lo cual no es obvio de deducir o plantear, dado que estos dos componentes en un mismo sistema, presenta diferentes requisitos para mantener la estabilidad del mismo. Por ejemplo, se tiene que la hialurodinasa es más estable a altas concentraciones de sal, peor ésta condición causa el fenómeno de agregación en la inmunoglobulina, por ende, es claro que en D2 no existe motivación alguna para deducir una co-formulación farmacéutica que comprenda la combinación de inmunoglobulina e hialurnidasa, en una forma líquida y estable.

Continuando con el análisis hecho por el señor Examinador, se tiene que él indica que en el párrafo [0445] de D2, se enseña una co-formulación que contiene una hialuronidasa soluble y 10 % de inmunoglobulina (GAMMAGARD 10%), ante lo cual mi mandante se encuentra en completo desacuerdo, dado que el GAMMAGARD es uno de los agentes farmacológicos que se pueden formular con una hialuronidasa soluble. Aparte de lo anterior, en dicho párrafo jamás se menciona una concentración de este agente, ni mucho menos que sea la inmunoglobulina, ni mucho menos una composición líquida estable (favor remitirse nuevamente al párrafo [0445], D2).

Como bien se sabe en el campo de la técnica, el GAMMAGARD® líquido está disponible a una concentración del 10% (revisar ficha técnica del compuesto que se adjunta al presente memorial), a partir de lo cual se afirma que al combinar GAMMAGARD® IG con una hialuronidasa soluble, se disolvería el GAMMAGARD por debajo del 10%, por tanto su concentración final en el sistema sería muy por debajo de lo plateado por la presente solitud y adicionalmente, no se obtendría una composición líquida estable a 32 °C por al menos 6 meses.

De este modo se tiene, que las composiciones resultantes de mezclar GAMMAGARD® líquido con la hialuronidasa de D2, va a depender de cuanto se agrega de cada uno de los compuestos, sin embargo se tiene que ni en D2 ni en las fichas técnicas del producto GAMMAGARD® líquido, se indica cuánto adicionar de cada uno de los componentes, para obtener una composición estable, ya que como se mencionó anteriormente, cada uno de los compuestos involucrados, requiere de diferentes condiciones para alcanzar su estabilidad.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Tal como se viene argumentando en esta oportunidad, en D2 no se divulgan composiciones específicas que consistan de una combinación de hialuronidasa y de GAMMAGARD®IG, por lo contrario, allí solo se reporta una larga lista de posibles agentes terapéuticos que se puedan combinar con la hialuronidasa. En esta anterioridad, se revela que éste componente está formulado con NaCl, y posteriormente se mezcla con GAMMAGARD®IG líquido, la cual no contiene NaCl, diluye la IG por debajo del 10% y adicionalmente se diluye el NaCl en la hialuronidasa, en donde la concentración final de la sal va a depender de la cantidad de hialuronidasa se que haya adicionado a la GAMMAGARD®IG líquido.

Revisando en detalle el contenido de D2, se tiene que en ningún lugar se hace referencia al contenido de la hialuronidasa en la composición. Se tiene que para un amplio rango de concentraciones de hialuronidasa en las composiciones de D2, es así como para una composición que comprenda IG e hialuronidasa, debe comprender concentraciones mayores de 50 mM, en vista de que la hialuronidasa contiene 100,000 U/g en 130 mM de NaCl. La disolución de la hialuronidasa en la GAMMAGARD®IG líquida, resulta en una concentración de NaCl de 50 mM y por ende, en una concentración de 38,462 U/ml o más de hialuronidasa ($130 \text{ mM} / 50 \text{ mM} = 2.6$; $100,000 / 2.6 = 38,462$), lo cual en orden de magnitud, es una concentración mucho mayor a la que se propone en la presente solicitud.

Contrario a lo anterior, se tiene que en el ejemplo 6A del capítulo descriptivo de la presente solicitud, se demuestra que con la simple mezcla de hialuronidasa como la de D2 con GAMMAGARD®IG líquida, no resulta en una composición como la reclamada en la reivindicación 1 de la solicitud. En dicho ejemplo se describe una composición que resulta de combinar (1) hialuronidasa PH20 de D2, denominada como (rHuPH20), en 10 mM de histidina, 130 mM de NaCl a un pH de 6.0 y (2) 10% o 20% de inmunoglobulina, formulada en 0.25 M de glicina a un pH de 4.4 a 4.9, en donde las composiciones 1 y 2 por separado son estables. En el momento de combinarlas, primero se diluye la composición de hialuronidasa soluble, para generar una composición que comprenda 100,000 U/mL en 10 mM de histidina y 130 mM de NaCl y un pH de 6.0 y posteriormente se diluye la hialuronidasa soluble 1:1000 o 1:333 en la composición de la inmunoglobulina. En seguida se combinan las composiciones separadas, que resulta en una composición que contiene 100 U/mL a 300 U/mL de rHuPH20, 10-20% de IG, 0.25 M de glicina a un pH de 4.4 a 4.9 y una

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

cantidad negligente de NaCl, por debajo de 0.4 mM (valor 100 veces menos de lo reclamado). Los resultados obtenidos demostraron que al almacenar dicha composición entre 28 a 32 °C, se presentó una pérdida en la actividad de la hialuronidasa después de 24 horas, por tanto dicho compuesto no era estable en la composición (ver tabla 28, capítulo descriptivo de la solicitud), por tanto se concluye, que la combinación de las composiciones estables separadas de hialuronidasa y de IG, no resulta en una composición estable final, como se esperaría a 32 °C por al menos 6 meses, tal y como se reclaman en la reivindicación 1. Es así como este ejemplo se señala con claridad, que es difícil obtener una composición líquida y estable de IG e hialuronidasa, para lo cual ni D2 ni D3, mencionan o proponen alguna solución al respecto.

Siendo así las cosas, se tiene que la solución a dicha problemática la propone esta solicitud, al indicar que se requiere de una concentración específica de una sal de cloruro de metal alcalino a un pH determinado, tal y como se describe en la página 57 del capítulo descriptivo:

“Se encontró en la presente que un producto co-formulado preparado por la adición de una hialuronidasa designada rHuPH20 a una preparación de IG antes de la administración no fue estable a temperatura ambiente. La adición de sal mejora la estabilidad de la formulación, en particular, la mantener la actividad de la hialuronidasa en la formulación. Por lo tanto, además de que contienen una cantidad efectiva de IG y hialuronidasa, las co-formulaciones estables proporcionadas en la presente también contienen al menos 50 mM de una sal de cloruro de metal alcalino, por ejemplo, NaCl o KCl”

En la solicitud también se indica que la composición debe tener un pH que evite la agregación de la IG, con el fin de asegurar un máximo contenido de monómeros en la IG, lo cual se demuestra en los ejemplos de la solicitud. Es así como se señala que un bajo pH, generalmente se requiere para mantener el contenido del monómero en la IG al mismo tiempo en que se retiene la actividad de la hialuronidasa. En el ejemplo 2 de la presente solicitud, se pone en evidencia que las composiciones de IG formuladas a un pH entre 4.4 y 4.9, experimentan mínimos agregados, en comparación con aquellos que se presentan a un pH de 7.0, lo que contradice a las composiciones estables de hialuronidasa, las cuales mantienen este estado, a pH neutros o cerca de éstos. Como por ejemplo de 6.0 o 6.5.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Con base en lo anterior, los inventores de la presente solicitud, determinaron, que es la concentración de la sal y el pH, los parámetros que se deben variar con el fin de obtener la composición que se desea reclamar, en un estado estable a 32 °C por al menos 6 meses. Por tanto, para producir la composición que contenga hialuronidasa e inmunoglobulina, se requiere de un pH entre 4 a 5 y una concentración de NaCl entre 0.05 a 0.25 M (ver ejemplos 6B y 6C, tablas 32, 35 y 36), los cuales no permiten que se presenten agregados de IG ni que se pierda la actividad de la hialuronidasa a altas temperaturas.

En este mismo contexto, se tiene que el señor Examinador señala que el párrafo [0460] de D2, se enseña una composición de hialuronidasa que contiene 150 mM de NaCl, ante lo cual mi presentada informa que lo anterior no es correcto, dado que realmente se reporta 150 unidades/ml de hialuronidasa soluble y no 150 mM de NaCl, como erróneamente el señor Examinador lo indica, tal y como se indica a continuación:

*"[0460] The composition can contain along with the active ingredient, such as a sHASEGP polypeptide: a diluent, such as lactose, sucrose, dicalcium phosphate, or carboxymethylcellulose; a lubricant, such as magnesium stearate, calcium stearate and talc; and a binder such as starch, natural gums, such as gum acaciagelatin, glucose, molasses, polyvinylpyrrolidone, celluloses and derivatives thereof, povidone, crospovidones and other such binders known to those of skill in the art. Liquid pharmaceutically administrable compositions can, for example, be prepared by dissolving, dispersing, or otherwise mixing an active compound as defined above and optional pharmaceutical adjuvants in a carrier, such as, for example, water, saline, aqueous dextrose, glycerol, glycols, ethanol, and the like, to thereby form a solution or suspension. If desired, the pharmaceutical composition to be administered can also contain minor amounts of nontoxic auxiliary substances such as wetting agents, emulsifying agents, or solubilizing agents, pH buffering agents and the like, for example, acetate, sodium citrate, cyclodextrine derivatives, sorbitan monolaurate, triethanolamine sodium acetate, triethanolamine oleate, and other such agents. Methods of preparing such dosage forms are known, or will be apparent, to those skilled in this art (see e.g., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15th Edition, 1975). The composition or formulation to be administered contains a quantity of the active compound in an amount sufficient to alleviate the symptoms of the treated subject. For example, a standard stabilized formulation of sHASEGP or a soluble human hyaluronidase domain thereof as provided herein includes **150 Units/ml of the soluble glycoprotein formulated in EDTA, NaCl and CaCl₂**. Additionally, an antibacterial or antifungal agent, including, but not limited to thiomersal, can be present in the formulation. Another formulation provided herein is a stabilized solution or lyophilized form of sHASEGP or a soluble human hyaluronidase domain thereof in EDTA, NaCl and CaCl₂, containing **an effective active amount of the soluble glycoprotein [the hyaluronidase], such as 150 Unit/ml**, with the addition of lactose, such as 13 mg/ml. Also provided herein is a formulation containing a stabilized solution or lyophilized form of sHASEGP or a soluble human hyaluronidase domain thereof in EDTA, NaCl and CaCl₂ containing **an effective active amount of the soluble glycoprotein, such as 150 Unit/ml**, with the addition of lactose, such as 13 mg/ml, and Albumin, PluronicTM F68, TWEENTM and/or other detergent. Another formulation provided herein, either lyophilized or as a stabilized solution, contains an effect amount of sHASEGP or a soluble human hyaluronidase domain thereof, such as 1 to 300 Units/ml, in EDTA, NaCl and CaCl₂"*

9

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

De este modo, es evidente que D2 no menciona ni sugiere ninguna de las características técnicas esenciales de la composición que se reclama en la nueva reivindicación 1, dado que dicho documento ignora la problemática existente en referencia a la estabilidad de los dos componentes principales de la invención, siendo estos la hialuronidasa y la inmunoglobulina.

En lo que respecta al documento D3, se tiene que este hace referencia a polipéptidos de hialuronidasa, tal y como los que se enseñan en D2, los cuales codifican ácidos nucleicos y vectores y células que contiene vectores. Adicionalmente enseña que los polipéptidos de hialuronidasa soluble, opcionalmente incluyen una o más modificaciones, tal y como una porción de un azúcar conectado a una asparagina, péptidos líderes aminoterminales modificados y pegilación.

En relación exclusiva a la hialuronidasa soluble, se tiene que ésta se puede suministrar en una composición farmacéutica como agente activo seleccionado entre los diversos componentes que se reportan en la reivindicación 92 de dicha anterioridad. De este modo, es evidente que D3 no sugiere ni propone una posible combinación de la hialuronidasa con inmunoglobulina, para formar una composición líquida estable.

De este modo, se concluye que la combinación de las enseñanzas de los documentos D2 y D3, jamás llegarían a deducir composición líquida estable tal y como la que se reclamada en esta solicitud, que incluye inmunoglobulina IG en una concentración de 10% p/v a 22% p/v de plasma humano que contiene más de 95% de IgG, una hialuronidasa PH20 que está presente en una concentración de 50 U/mL a 500 U/mL y en una relación de 100 unidades de hialuronidasa por gramo (U/g) de IG a 3000 U/g de IG y una sal de metal alcalino a una concentración de 0.05 M a 0.25 M, a un pH entre 4 a 5 y en un volumen de 10 mL a 700 mL.

Lo anterior en vista de que D2 enseña que la co-administración de una hialuronidasa soluble con otro agente, puede incrementar la absorción del agente terapéutico y recita, una lista de posibles agentes terapéuticos, sin embargo en esta anterioridad no se menciona o sugiere una composición que contenga una co-formulación líquida estable que comprenda IG e hialuronidasa soluble, en las cantidades reivindicadas, en conjunto con una sal de metal alcalina en las

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

concentraciones propuestas, para el volumen propuesto, por tanto, teniendo en cuenta que D3 es un documento anterior a D2, éste no logra cubrir éstas diferencias que separan a D2 de la presente invención.

Por tanto, tanto D2 como D3, ignoran el efecto de tener un pH entre 4 y 5 y una concentración de NaCl entre 0.05 a 0.25 M. De este modo, teniendo en cuenta que D2 falla en mencionar múltiples características técnicas esenciales de la invención y teniendo en cuenta que D3, no suple dichas diferencias, no habría motivación alguna, para una persona del oficio versada en la materia, para ajustar el pH de la composición de la hialuronidasa de D2, entre 4 a 5.

Adicionalmente a lo anterior y teniendo en cuenta que la problemática de generar co-formulaciones líquidas estables, era un concepto absolutamente ignorado por ambas referencias, se concluye que el análisis realizado por el señor Examinador es netamente del tipo retrospectivo o "hindsight", en el cual es necesario conocer con anticipación las características técnicas esenciales que definen a la presente invención, para así poder combinar las características que ya son conocidas en el arte previo, con el fin de llegar de manera obvia, a lo propuesto por la solicitud, lo cual, como bien lo sabe este Despacho, dicho análisis es completamente indebido, tal y como se establece INSTRUCTIVO DE EXÁMENES DE SOLICITUD DE PATENTES DE INVENCIÓN Y MODELOS DE UTILIDAD, de la siguiente forma:

Análisis ex post facto o retrospectivo o hindsight

Es importante tener en cuenta que una invención reivindicada que, a primera vista, parece evidente, puede ser inventiva. Una vez formulada una nueva idea, a menudo se puede demostrar teóricamente el modo en el que se podría llegar a ella, a partir de algo conocido, a través de una serie de etapas aparentemente fáciles. El examinador de patentes debe evitar el uso de un análisis ex post facto de este tipo.

Es decir, el estado de la técnica se debe examinar sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada. La indicación o la sugerencia que permita llegar a la invención reivindicada deben proceder del estado de la técnica o de

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia, y no basarse en la divulgación del solicitante.

Con base en lo anterior, es imposible que a partir de la combinación de las enseñanzas de D2 y D3, se pudiera llegar a las siguientes conclusiones experimentales que se evidencian en los ejemplos de la presente solicitud, como por ejemplo “los resultados indican que la estabilidad de rHuPH2O, cuando es incubado a 40°C, es dependiente de la concentración de NaCl, de este modo, en la medida que se incrementa la concentración de la sal, con lleva a un incremento en la actividad enzimática del rHuPH2O” (ver ejemplo 5, capítulo descriptivo de la presente solitud), o “la estabilidad de una co-formulación de rHuPH2O con 10% de IG en la presencia de 50, 100 o 150 mM de NaCl, no cambian durante 24 semanas de almacenamiento a una temperatura de 2 a 8 °C, mientras que la estabilidad de rHuPH2O se mejora para esas muestras que están expuestas a 28-32 °C; sin embargo al actividad de la hialuronidasa decrece rápidamente en co-formulaciones que tiene NaCl a una concentración de 0 mM a una temperatura de 28-32 °C” (ver ejemplo 6).

Es así como se concluye que la combinación de las enseñanzas de los documentos D2 y D3, no consiguen divulgar con exactitud las características técnicas esenciales de la composición farmacéutica que se reclama en la nueva reivindicación 1 y en consecuencia, mucho menos los efectos sinérgicos que trae consigo, como lo es tener la estabilidad de la hialuronidasa y de la inmunoglobulina en un mismo sistema, teniendo en cuenta que por separado requieren de condiciones de estabilidad incompatibles entre éstas, inclusive en condiciones de almacenamiento superiores a los 32 °C y por más de 6 meses.

4. Concesión de solicitudes equivalentes

Si bien entendemos y aceptamos que cada país es autónomo en la concesión o negación de los privilegios de patente, queremos resaltar el hecho que el análisis de los requisitos para el otorgamiento de esos derechos es prácticamente universal. La presente invención fue concedida por la Oficina de Patentes de Australia: AU2010296017 (C1) y de Corea del Sur, KR101441768 (B1).

Clarke, Modet & Cº

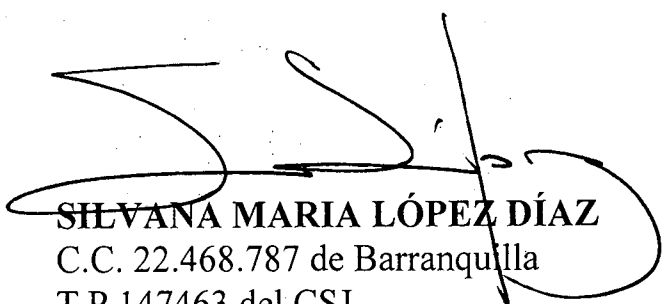
COLOMBIA

5. Conclusiones

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *“habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares”* y *“(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso”*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,



SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

C.C. 22.468.787 de Barranquilla

T.P 147463 del CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

ANEXO 1

- Nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 25 reivindicaciones.
- Ficha técnica de GAMMAGARD®IG LÍQUIDO

REIVINDICACIONES

1. Una composición estable que comprende inmunoglobulina (IG) e hialuronidasa PH20, en donde:

- la composición estable es líquida y tiene un volumen que es entre 10 mL a 700 mL;
- la composición tiene un pH de entre 4 o cerca de 4, hasta entre 5 o cerca de 5, inclusive; y
- la composición comprende:
 - (a) Inmunoglobulina (IG) en una concentración que es de 10 % p/v a 22% p/v, en donde la IG es del plasma humano y contiene más de 95% de IgG;
 - (b) una hialuronidasa PH20 en una concentración que es de 50 U/mL a 500 U/mL y está presente en una relación de 100 unidades de hialuronidasa por gramo (U/g) de IG a 3000 U/g de IG; y
 - (c) una sal cloruro de metal alcalino en una concentración de 0.05 M a 0.25 M, en donde la composición es estable a temperaturas hasta de 32° C por al menos 6 meses.

2. Una composición estable de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la hialuronidasa PH20 está seleccionada entre:

- (i) una PH20 humana, en donde la secuencia precursora de aminoácidos se establece en SEQ ID NO: 1 y la PH20 madura se establece en SEQ ID NO: 2;
- (ii) una PH20 humana truncada que consiste de una secuencia de aminoácidos que se establece en cualquiera de SEQ ID Nos: 4-9 o 47-48;
- (iii) una PH20 ovina, en donde la secuencia precursora de aminoácidos se

establece en SEQ ID NO: 27;

(iv) una PH20 bovina, en donde la secuencia precursora de aminoácidos se establece en SEQ ID NO: 11;

(v) una PH20 de monos cinomólogos, en donde la secuencia precursora de aminoácidos se establece en SEQ ID NO: 29;

(vi) una PH20 de conejo, en donde la secuencia precursora de aminoácidos se establece en SEQ ID NO: 25;

(vii) una PH20 del cerdo de guinea, en donde la secuencia precursora de aminoácidos se establece en SEQ ID NO: 30;

(viii) una PH20 de rata, en donde la secuencia precursora de aminoácidos se establece en SEQ ID NO: 31; y

(ix) una PH20 de ratón, en donde la secuencia precursora de aminoácidos se establece en SEQ ID NO: 32.

2

3. La composición líquida estable de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que además comprende un estabilizador de aminoácido en una cantidad que es de 0.1 M a 1 M.

4. La composición líquida estable de la reivindicación 3, en donde el estabilizador de aminoácido se selecciona de alanina, histidina, arginina, lisina, ornitina, isoleucina, valina, metionina, glicina y prolina.

5. La composición líquida estable de la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en donde el estabilizador de aminoácido es glicina o prolina.

6. La composición líquida estable de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en donde el estabilizador de aminoácido está en una cantidad que es de 0.1 M, 0.15 M, 0.2

M, 0.25 M, 0.3 M, 0.35 M, 0.4 M, 0.45 M, 0.5 M 0.6 M, 0.7 M o 0.75 M.

7. La composición líquida estable de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en donde el estabilizador de aminoácido está en una cantidad que es 0.25 M.

8. La composición líquida estable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la IG está en 10% p/v, 11% p/v, 12% p/v, 13% p/v, 14% p/v, 15% p/v, 16% p/v, 17% p/v, 18% p/v, 19% p/v, 20% p/v, 21% p/v ó 22% p/v o más.

9. La composición líquida estable de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la IG está entre o cerca de 10% p/v hasta o cerca de 20% p/v

10. La composición líquida estable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la IG se purifica mediante cualquiera o más de precipitación de polietilenglicol (PEG), cromatografía de intercambio iónico, ruptura enzimática, diafiltración o ultrafiltración.

3

11. La composición líquida estable de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la IG contiene IgG, IgA e IgM.

12. La composición líquida estable de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde la sal cloruro de metal alcalino se selecciona entre KCl y NaCl.

13. La composición líquida estable de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde la sal cloruro de metal alcalino es NaCl y el NaCl está en una concentración de 0.05 M, 0.08 M, 0.09 M, 0.1 M, 0.15 M, 0.2 M o 0.25 M.

17

14. La composición líquida estable de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el NaCl está en una concentración de 0.15 M.

15. La composición líquida estable de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde la hialuronidasa PH20 es una PH20 humana troncada seleccionada de polipéptidos que consisten de una secuencia de aminoácidos establecida en cualquiera de SEQ ID NOs:4-9 o 47-48.

16. La composición líquida estable de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde la hialuronidasa PH20 se designa como rHuPH20.

17. La composición líquida estable de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde la hialuronidasa PH20 soluble está en una concentración de 50 U/mL, 100 U/mL, 200 U/mL 300 U/mL 400 U/mL o 500 U/mL.

4

18. La composición líquida estable de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde la hialuronidasa PH20 soluble está en una concentración que es de, o cerca de 75 U/mL hasta de o cerca de 350 U/mL.

19. La composición líquida estable de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde la hialuronidasa PH20 soluble está en una relación de 100 U/g de IG, 150 U/g de IG, 200 U/g de IG, 250 U/g de IG, 300 U/g de IG, 400 U/g de IG, 500 U/g de IG 600 U/g de IG, 700 U/g de IG, 800 U/g de IG, 900 U/g de IG, 1000 U/g de IG, 1200 U/g de IG, 1500 U/g de IG, 1800 U/g de IG, 2000 U/g de IG o 3000 U/g de IG.

20. La composición líquida estable de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde la relación de la hialuronidasa PH20 a la IG es de 250 U/g a 1000 U/g o de 205

17

U/g a 750 U/g.

21. La composición líquida estable de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, que tiene un pH de 4.4 a 4.9 en forma concentrada.

22. La composición líquida estable de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en donde la cantidad de IG en la composición está en el rango entre 1 a 100 g, 10-100 g, 5-50 g, 6-50 g o 5 a 100g.

23. La composición líquida estable de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en donde la cantidad de IG en la composición es de 1 gramo (g), 2 g, 3 g, 4 g, 5 g, 10 g, 20 g, 30 g, 40 g, 50 g, 60 g, 70 g, 80 g, 90 g o 100 g.

24. La composición líquida estable de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde la cantidad de hialuronidasa PH20 en la composición está entre 500 unidades a 500,000 unidades o de 1000 unidades a 100,000 unidades.

5

25. La composición líquida estable de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde la cantidad de hialuronidasa PH20 en la composición es ó está cerca de 500 unidades, 1000 unidades, 2000 unidades, 5000 unidades, 10,000 unidades, 30,000 unidades, 40,000 unidades, 50,000 unidades, 60,000 unidades, 70,000 unidades, 80,000 unidades, 90,000 unidades o 100,000 unidades.

GAMMAGARD LIQUID
[Immune Globulin Intravenous (Human)] 10%

DESCRIPTION

GAMMAGARD LIQUID Immune Globulin Intravenous (Human), 10% is a ready-for-use sterile, liquid preparation of highly purified and concentrated immunoglobulin G (IgG) antibodies. The distribution of the IgG subclasses is similar to that of normal plasma.^{1,2} The Fc and Fab functions are maintained in GAMMAGARD LIQUID. Pre-kallikrein activator activity is not detectable. GAMMAGARD LIQUID contains 100 mg/mL protein. At least 98% of the protein is gammaglobulin, the average immunoglobulin A (IgA) concentration is 37µg/mL, and immunoglobulin M is present in trace amounts. GAMMAGARD LIQUID contains a broad spectrum of IgG antibodies against bacterial and viral agents. Glycine (0.25M) serves as a stabilizing and buffering agent, and there are no added sugars, sodium or preservatives. The pH is 4.6 to 5.1. The osmolality is 240-300 mOsmol/kg, which is similar to physiological osmolality (285 to 295 mOsmol/kg).³

GAMMAGARD LIQUID is manufactured from large pools of human plasma. Screening against potentially infectious agents begins with the donor selection process and continues throughout plasma collection and plasma preparation. Each individual plasma donation used in the manufacture of GAMMAGARD LIQUID is collected only at FDA approved blood establishments and is tested by FDA licensed serological tests for Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg), and for antibodies to Human Immunodeficiency Virus (HIV-1/HIV-2) and Hepatitis C Virus (HCV) in accordance with U.S. regulatory requirements. As an additional safety measure, mini-pools of the plasma are tested for the presence of HIV-1 and HCV by FDA licensed Nucleic Acid Testing (NAT) and found negative. IgGs are purified from plasma pools using a modified Cohn-Oncley cold ethanol fractionation process, as well as cation and anion exchange chromatography.

To further improve the margin of safety, three dedicated, independent and effective virus inactivation/removal steps have been integrated into the manufacturing and formulation processes, namely solvent/detergent (S/D) treatment,^{4,5} 35 nm nanofiltration,^{6,7} and a low pH incubation at elevated temperature.^{8,9} The S/D process includes treatment with an organic mixture of tri-n-butyl phosphate, octoxynol 9 and polysorbate 80 at 18°C to 25°C for a minimum of 60 minutes.

In vitro virus spiking studies have been used to validate the capability of the manufacturing process to inactivate and remove viruses. To establish the minimum applicable virus clearance capacity of the manufacturing process, these virus clearance studies were performed under extreme conditions (e.g., at minimum S/D concentrations, incubation time and temperature for the S/D treatment). Virus clearance studies for GAMMAGARD LIQUID performed in accordance with good laboratory practices (Table 1) have demonstrated that:

- S/D treatment inactivates the lipid-enveloped viruses investigated to below detection limits within minutes.
- 35 nm nanofiltration removes lipid-enveloped viruses to below detection limits and reduces the non-lipid enveloped viruses HAV and B19V. As determined by a polymerase chain reaction assay, nanofiltration reduced B19V by a mean log₁₀ reduction factor of 4.8 genome equivalents.
- Treatment with low pH at elevated temperature of 30°C to 32°C inactivates lipid-enveloped viruses and encephalomyocarditis virus (EMCV, model for HAV) to below detection limits, and reduces mice minute virus (MMV, model for B19V).

Table 1: Three Dedicated Independent Virus Inactivation/Removal Steps Mean Log ₁₀ Reduction Factors* (RFs) for Each Virus and Manufacturing Step							
Virus type Family	Enveloped RNA			Enveloped DNA	Non-enveloped RNA		
	Retroviridae	Flaviviridae	Herpesviridae	Picornaviridae	Parvoviridae		
Virus	HIV-1	BVDV	WNV	PRV	HAV	EMCV	MMV
S/D treatment	>4.5	>6.2	n.a.	>4.8	n.d.	n.d.	n.d.
35 nm nanofiltration	>4.5	>5.1	>6.2	>5.6	5.7	1.4	2.0
Low pH treatment	>5.8	>5.5	>6.0	>6.5	n.d.*	>6.3	3.1
Overall log reduction factor (ORF)	>14.8	>18.8	>12.2	>16.9	5.7*	>7.7	5.1

Abbreviations: HIV-1, Human Immunodeficiency Virus Type 1; BVDV, Bovine Viral Diarrhea Virus (model for Hepatitis C Virus and other lipid enveloped RNA viruses); WNV, West Nile Virus; PRV, Pseudorabies Virus (model for lipid enveloped DNA viruses, including Hepatitis B Virus); EMCV, Encephalomyocarditis Virus (model for non-lipid enveloped RNA viruses, including Hepatitis A Virus [HAV]); MMV, Mice Minute Virus (model for non-lipid enveloped DNA viruses, including B19 virus [B19V]); n.d., (not done), n.a., (not applicable).

* For the calculation of these RF data from virus clearance study reports, applicable manufacturing conditions were used. Log₁₀ RFs on the order of 4 or more are considered effective for virus clearance in accordance with the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP, formerly CPMP) guidelines.

† No RF obtained due to immediate neutralization of HAV by the anti-HAV antibodies present in the product.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Clinical Efficacy

Use of GAMMAGARD LIQUID in patients with Primary Immunodeficiency is supported by the Phase 3 clinical study of subjects who were treated with 300 to 600 mg/kg every 21 to 28 days for 12 months. The 61 subjects in this study were between 6 to 72 years of age, 54% female and 46% male, and 93% Caucasian, 5% African-American, and 2% Asian. Three subjects were excluded from the per-protocol analysis due to non-study product related reasons. The primary efficacy endpoint was the annualized rate of specified acute serious bacterial infections, i.e., the mean number of specified acute serious bacterial infections per subject per year (see Table 2).

Table 2: Summary of Validated Acute Serious Bacterial Infections for the Per-Protocol Analysis	
	Number of Events
Validated Infections*	
Bacteremia / Sepsis	0
Bacterial Meningitis	0
Osteomyelitis / Septic Arthritis	0
Bacterial Pneumonia	0
Visceral Abscess	0
Total	0
Hospitalizations Secondary to Infection	0
Mean Number of Validated Infections per Subject per Year	0
p-value*	p < 0.0001
95% Confidence Interval*	(0.000, 0.064)

* Serious acute bacterial infections were defined by FDA and met specific diagnostic requirements.

† The rate of validated infections was compared with a rate of 1 per subject per year, in accordance with recommendations by the FDA Blood Products Advisory Committee.¹⁰

The secondary efficacy endpoints in this study were the annualized rate of other specified validated bacterial infections (see Table 3), and the number of hospitalizations secondary to all validated infectious complications (see Table 2 and Table 3).

Table 3: Summary of Validated Other Bacterial Infections	
	Number of Events
Validated Infections*	
Urinary Tract Infection	1
Gastroenteritis	1
Lower Respiratory Tract Infection: Tracheobronchitis, Bronchiolitis Without Evidence of Pneumonia	0
Lower Respiratory Tract Infection: Other Infections (e.g., Lung Abscess, Empyema)	0
Otitis Media	2
Total	4
Hospitalizations Secondary to Infection	0
Mean Number of Validated Infections per Subject per Year	0.07
95% Confidence Interval	(0.018, 0.168)

* Other bacterial infections that met specific diagnostic requirements.

In this study, there were no validated acute serious bacterial infections in any of the treated subjects. The annualized rate of acute serious bacterial infections was significantly less than (p < 0.0001) the rate of one infection per year, in accordance with recommendations by the FDA Blood Products Advisory Committee.¹⁰ Four of the 61 subjects reported a total of 4 other specified validated bacterial infections. None were serious or severe, none resulted in hospitalization, and all resolved completely. The rate of all clinically-defined but non-validated infections was 3.4 infections per patient per year. These consisted primarily of recurrent episodes of commonly observed infections in this patient population - sinusitis, bronchitis, nasopharyngitis, urinary tract infections, and upper respiratory infections.

Pharmacokinetics

The overall pharmacokinetic characteristics of Immune Globulin Intravenous (Human) (IGIV) products are well-described in the literature.^{11,12} Following infusion, IGIV products show a biphasic decay curve. The initial (α) phase is characterized by an immediate post-infusion peak in serum IgG and is followed by rapid decay due to equilibration between the plasma and extravascular fluid compartments. The second (β) phase is characterized by a slower and constant rate of decay.

The commonly cited "normal" half life of 18 to 25 days is based on studies in which tiny quantities of radiolabeled IgG are injected into healthy individuals.^{13,14} When radiolabeled IgG was injected into patients with hypogammaglobulinemia or agammaglobulinemia, highly variable half-lives ranging from 12 to 40 days were observed.^{13,14} In other radiolabeled studies, high serum concentrations of IgG, and hypermetabolism associated with fever and infection, have been seen to coincide with a shortened half-life of IgG.^{14,15,16,17}

In contrast, however, pharmacokinetic studies in immunodeficient patients are based on the decline of IgG concentrations following infusions of large quantities of gammaglobulin. In such trials, investigators have reported uniformly prolonged half-lives of 26 – 35 days.^{18,19,20,21,22}

Pharmacokinetic parameters for GAMMAGARD LIQUID were determined from total IgG levels following the fourth infusion. A total of 61 subjects were enrolled and treated. Of these, 57 had sufficient pharmacokinetic data to be included in the dataset. Pharmacokinetic parameters are presented in Table 4.

Table 4: Summary of Pharmacokinetic Parameters in 57 Subjects		
Parameter	Median	95% Confidence Interval
Elimination Half-Life (T _{1/2} days)	35	(31, 42)
AUC _{0-24h} (mg·days/dL)	29139	(27494, 30490)
C _{max} (Peak, mg/dL)	2050	(1980, 2200)
C _{min} (Trough, mg/dL)	1030	(939, 1110)
Incremental recovery (mg/dL)/(mg/kg)	2.3	(2.2, 2.6)

Abbreviations: AUC= area under the curve;

C_{max}=maximum concentration; C_{min}= minimum concentration

Baxter

20

Median IgG trough levels were maintained between 960-1120 mg/dL. These dosing regimens maintained serum trough IgG levels considerably above 450 mg/dL, which is consistent with levels considered to be effective in the treatment of patients with Primary Immunodeficiency.^{22,24} The elimination half-life of GAMMAGARD LIQUID of 35 days was similar to the half-lives reported for other IGIV products.^{13,14,15,17,25,26}

INDICATIONS AND USAGE

Primary Immunodeficiency

GAMMAGARD LIQUID is indicated for the treatment of primary immunodeficiency disorders associated with defects in humoral immunity. These include but are not limited to congenital X-linked agammaglobulinemia, common variable immunodeficiency, Wiskott-Aldrich syndrome, and severe combined immunodeficiencies.^{13,22}

CONTRAINDICATIONS

GAMMAGARD LIQUID is contraindicated in patients with known anaphylactic or severe hypersensitivity responses to Immune Globulin (Human).

Patients with severe selective IgA deficiency (IgA < 0.05 g/L) may develop anti-IgA antibodies that can result in a severe anaphylactic reaction. Anaphylaxis can occur using GAMMAGARD LIQUID even though it contains low amounts of IgA (average concentration of 37 µg/mL). These patients should be treated only if their IgA deficiency is associated with an immune deficiency for which therapy with intravenous immune globulin is clearly indicated. Such patients should only receive intravenous immune globulin with utmost caution and in a setting where supportive care is available for treating life-threatening reactions.

WARNINGS

Immune Globulin Intravenous (Human) products have been reported to be associated with renal dysfunction, acute renal failure, osmotic nephrosis, and death.²⁷ Patients predisposed to acute renal failure include patients with any degree of pre-existing renal insufficiency, diabetes mellitus, age greater than 65, volume depletion, sepsis, paraproteinemia, or patients receiving known nephrotoxic drugs. Especially in such patients, IGIV products should be administered at the minimum concentration available and the minimum rate of infusion practicable. While these reports of renal dysfunction and acute renal failure have been associated with the use of many of the licensed IGIV products, those containing sucrose as a stabilizer accounted for a disproportionate share of the total number.

Glycine, an amino acid, is used as a stabilizer. GAMMAGARD LIQUID does not contain sucrose. See PRECAUTIONS and DOSAGE AND ADMINISTRATION sections for important information intended to reduce the risk of acute renal failure.

Immune Globulin Intravenous (Human), 10% is made from human plasma. Products made from human plasma may contain infectious agents, such as viruses, that can cause disease. The risk that such products will transmit an infectious agent has been reduced by screening plasma donors for prior exposure to certain viruses, by testing for the presence of certain current virus infections, and by inactivating and/or removing certain viruses (see DESCRIPTION). Despite these measures, such products can still potentially transmit disease. Because this product is made from human blood, it may carry a risk of transmitting infectious agents, e.g., viruses and theoretically, the Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) agent. ALL infections thought by a physician possibly to have been transmitted by this product should be reported by the physician or other healthcare provider to Baxter Healthcare Corporation, at 1-800-423-2862 (in the U.S.). The physician should discuss the risks and benefits of this product with the patient.

GAMMAGARD LIQUID should only be administered intravenously. Other routes of administration have not been evaluated.

Immediate anaphylactic and hypersensitivity reactions are a remote possibility. Epinephrine and antihistamines should be available for treatment of any acute anaphylactoid reactions.

PRECAUTIONS

General

Some viruses, such as B19V (formerly known as Parvovirus B19) or Hepatitis A, are particularly difficult to remove or inactivate. B19V most seriously affects pregnant women, or immune-compromised individuals. Symptoms of B19V infection include fever, drowsiness, chills and runny nose followed about two weeks later by a rash and joint pain. Evidence of Hepatitis A may include several days to weeks of poor appetite, tiredness, and low-grade fever followed by nausea, vomiting and abdominal pain. Dark urine and a yellowed complexion are also common symptoms. Patients should be encouraged to consult their physician if such symptoms appear.

Components used in the packaging of this product are latex-free.

Renal Function

Periodic monitoring of renal function tests and urine output is particularly important in patients judged to have a potential increased risk for developing acute renal failure. Assume that patients are not volume depleted prior to the initiation of infusion of GAMMAGARD LIQUID. Renal function, including measurement of blood urea nitrogen (BUN)/serum creatinine, should be assessed prior to the initial infusion of IGIV products and again at appropriate intervals thereafter. If renal function deteriorates, discontinuation of the product should be considered.

For patients judged to be at risk of developing renal dysfunction, it may be prudent to reduce the rate of infusion to less than 3.3 mg IgG/kg/min (<2 mL/kg/hr).

Hemolysis

IGIV products can contain blood group antibodies which may act as hemolysins and induce *in vivo* coating of red blood cells with immunoglobulin, causing a positive direct antiglobulin reaction and, rarely, hemolysis.^{28,29,30} Hemolytic anemia can develop subsequent to IGIV therapy due to enhanced red blood cells (RBC) sequestration (see ADVERSE REACTIONS).³¹ IGIV recipients should be monitored for clinical signs and symptoms of hemolysis (see PRECAUTIONS: Laboratory Tests).

Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI)

There have been reports of noncardiogenic pulmonary edema (Transfusion Related Acute Lung Injury [TRALI]) in patients administered IGIV.³² TRALI is characterized by severe respiratory distress, pulmonary edema, hypoxemia, normal left ventricular function, and fever, and typically occurs within 1-6 hours after transfusion. Patients with TRALI may be managed using oxygen therapy with adequate ventilatory support.

IGIV recipients should be monitored for pulmonary adverse reactions. If TRALI is suspected, appropriate tests should be performed for the presence of anti-neutrophil antibodies in both the product and patient serum (see PRECAUTIONS: Laboratory Tests).

Thrombotic Events

Thrombotic events have been reported in association with IGIV (see ADVERSE REACTIONS).^{33,34,35,36,37,38,39,40,41} Patients at risk may include those with a history of atherosclerosis, multiple cardiovascular risk factors, advanced age, impaired cardiac output, and/or known or suspected hyperviscosity, hypercoagulable disorders and prolonged periods of immobilization. The potential risks and benefits of IGIV should be weighed against those of alternative therapies for all patients for whom IGIV administration is being considered. Baseline assessment of blood viscosity should be considered in patients at risk for hyperviscosity, including those with cryoglobulins, fasting chylomicronemia/markedly high triacylglycerols (triglycerides), or monoclonal gammopathies (see PRECAUTIONS: Laboratory Tests).

Aseptic Meningitis Syndrome

An aseptic meningitis syndrome (AMS) has been reported to occur infrequently in association with IGIV treatment. Discontinuation of IGIV treatment has resulted in remission of AMS within several days without sequelae. The syndrome usually begins within several hours to two days following IGIV treatment. It is characterized by symptoms and signs including severe headache, nuchal rigidity, drowsiness, fever, photophobia, painful eye movements, and nausea and vomiting. Cerebrospinal fluid (CSF) studies are frequently positive with pleocytosis up to several thousand cells per cubic mm, predominantly from the granulocytic series, and elevated protein levels up to several hundred mg/dL. Patients exhibiting such symptoms and signs should receive a thorough neurological examination, including CSF studies, to rule out other causes of meningitis. AMS may occur more frequently in association with high dose (2 g/kg) IGIV treatment.

Laboratory Tests

If signs and/or symptoms of hemolysis are present after IGIV infusion, appropriate confirmatory laboratory testing should be done (see PRECAUTIONS).

If TRALI is suspected, appropriate tests should be performed for the presence of anti-neutrophil antibodies in both the product and patient serum (see PRECAUTIONS).

Because of the potentially increased risk of thrombosis, baseline assessment of blood viscosity should be considered in patients at risk for hyperviscosity, including those with cryoglobulins, fasting chylomicronemia/markedly high triacylglycerols (triglycerides), or monoclonal gammopathies (see PRECAUTIONS).

Information For Patients

Patients should be instructed to immediately report symptoms of decreased urine output, sudden weight gain, fluid retention/edema, and/or shortness of breath (which may suggest kidney damage) to their physicians.

Drug Interactions

See DOSAGE AND ADMINISTRATION section.

Pregnancy Category C

Animal reproduction studies have not been conducted with GAMMAGARD LIQUID. It is also not known whether GAMMAGARD LIQUID can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. GAMMAGARD LIQUID should be given to a pregnant woman only if clearly indicated. Maternally administered IGIV products have been shown to cross the placenta, increasingly after 30 weeks gestation.^{42,43,44}

Use in Pediatrics

The safety and efficacy of GAMMAGARD LIQUID has not been evaluated in neonates or infants.

ADVERSE REACTIONS

General

Various mild and moderate reactions, such as headache, fever, fatigue, chills, flushing, dizziness, urticaria, wheezing or chest tightness, nausea, vomiting, rigors, back pain, chest pain, muscle cramps, and changes in blood pressure may occur with infusions of Immune Globulin Intravenous (Human). In general, reported adverse reactions to GAMMAGARD LIQUID in patients with Primary Immunodeficiency are similar in kind and frequency to those observed with other IGIV products. Slowing or stopping the infusion usually allows the symptoms to disappear promptly. Although hypersensitivity reactions have not been reported in the clinical studies with GAMMAGARD LIQUID immediate anaphylactic and hypersensitivity reactions are a remote possibility. Epinephrine and antihistamines should be available for treatment of any acute anaphylactic reactions (see WARNINGS).

Clinical Study

Adverse experiences were examined among a total of 61 enrolled subjects with Primary Immunodeficiency who received at least one infusion of GAMMAGARD LIQUID during the Phase 3 multicenter clinical study. For this study, temporally associated adverse events are defined by the FDA as those occurring during or within 72 hours of completion of an infusion. Adverse drug reactions (ADRs) are those adverse events that were deemed by the investigators as causally related to the infusion of GAMMAGARD LIQUID.

Baxter

20

21

Of all adverse experiences, 15 events in 8 subjects were serious. Two serious events, two episodes of aseptic meningitis in one patient, were deemed to be possibly related to the infusion of GAMMAGARD LIQUID.

Among the 896 non-serious adverse experiences, 258 were judged by the investigator to be possibly or probably related to the infusion of GAMMAGARD LIQUID. Of these, 136 were mild, 106 were moderate, and 16 were severe. All of the severe non-serious adverse experiences were transient, did not lead to hospitalization, and resolved without complication. One subject withdrew from the study due to a non-serious adverse experience (papular rash).

Of the 345 temporally related adverse experiences, those occurring in > 5% of subjects are shown in Table 5. Of these events, only headache occurred in association with more than 5% of infusions. All events were expected based on past experiences with intravenous gammaglobulin products.

Table 5: Adverse Events*, Regardless of Causality, that Occurred within 72 Hours of Infusion				
Event	By Infusion		By Subject	
	Number	Percentage	Number	Percentage
Headache	57	6.90	22	36.1
Fever	19	2.30	13	21.3
Fatigue	18	2.18	10	16.4
Vomiting	10	1.21	9	14.8
Chills	14	1.69	8	13.1
Infusion site events	8	0.97	8	13.1
Nausea	9	1.09	6	9.8
Dizziness	7	0.85	6	9.8
Pain in Extremity	7	0.85	5	8.2
Diarrhea	7	0.85	5	8.2
Cough	5	0.61	5	8.2
Pruritus	5	0.61	4	6.5
Pharyngeal Pain	5	0.61	4	6.5

* Excluding infections

The majority (227/258) of the non-serious adverse experiences deemed related to study product were considered expected based on previous experience with IGIV products and 31 were considered unexpected. In virtually every case, these unexpected events were either consistent with the subject's specific type of immunodeficiency or with the subject's medical history prior to entering the study. A total of 14 hospitalizations occurred during the study but none were related to infection.

Hematology and clinical chemistry parameters were monitored in all subjects prior to each infusion throughout the 12-month period of study. Mean values for all laboratory parameters remained consistent throughout the study period. Three of the hematology values in one subject were outside of the normal range and reported as non-serious adverse experiences that resolved completely. These were a red cell count of 3.9 x10⁶/µL, hematocrit of 31%, and white cell count of 3.88 x 10³/µL. All spontaneously returned to baseline. One subject had an elevated BUN (45 mg/dL) and creatinine (1.4 mg/dL) on one occasion that were reported as non-serious adverse experiences and resolved completely. These values improved to 30 mg/dL and 0.8 mg/dL, respectively, by the next infusion. Six of the patients had a single, transient elevation in serum transaminases. Two additional patients had persistent elevations in transaminases, ALT and AST, which were present at the initiation of the study, prior to the infusion of GAMMAGARD LIQUID. There was no other evidence of liver abnormalities. None of the hematology or chemistry laboratory abnormalities that occurred during the course of the study required clinical intervention and none had clinical consequences.

During the Phase 3 clinical study, viral safety was assessed by serological screening for HBsAg and antibodies to HCV and HIV-1 and HIV-2 prior to, during, and at the end of the study and by Polymerase Chain Reaction (PCR) tests for HBV, HCV, and HIV-1 genomic sequences prior to and at the end of the study. None of the 61 treated subjects were positive prior to study entry and none converted from negative to positive during the 12-month period of study.

Postmarketing:

The following is a list of adverse reactions that have been identified and reported during the post-approval use of IGIV products:

Respiratory cyanosis, hypoxemia, pulmonary edema, dyspnea, bronchospasm
Cardiovascular thromboembolism, hypotension
Neurological seizures, tremor
Hematologic hemolysis, positive direct antiglobulin (Coombs) test
General/Body as a Whole pyrexia, rigors
Musculoskeletal back pain
Gastrointestinal hepatic dysfunction, abdominal pain

Rare and Uncommon Adverse Events:

Respiratory apnea, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI)
Integumentary bullous dermatitis, epidermolysis, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome
Cardiovascular cardiac arrest, vascular collapse
Neurological coma, loss of consciousness
Hematologic pancytopenia, leukopenia

Because postmarketing reporting of these reactions is voluntary and the at-risk populations are of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate the frequency of the reaction to establish a causal relationship to exposure to the product. Such is also the case with literature reports authored independently⁴³ (see PRECAUTIONS).

DOSAGE AND ADMINISTRATION

GAMMAGARD LIQUID should be at room temperature during administration.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Do not use if particulate matter and/or discoloration is observed. Only clear or slightly opalescent and colorless or pale yellow solutions are to be administered. GAMMAGARD LIQUID should only be administered intravenously. Other routes of administration have not been evaluated. The use of an in-line filter is optional.

For patients with Primary Immunodeficiency, monthly doses of approximately 300 – 600 mg/kg infused at 3 to 4 week intervals are commonly used.^{23,24} As there are significant differences in the half-life of IgG among patients with Primary Immunodeficiency, the frequency and amount of immunoglobulin therapy may vary from patient to patient. The proper amount can be determined by monitoring clinical response. The minimum serum concentration of IgG necessary for protection varies among patients and has not been established by controlled clinical studies.

Rate of Administration

During the first infusion of the Phase 3 clinical study, GAMMAGARD LIQUID was infused at an initial rate of 0.5 mL/kg/hr (0.8 mg/kg/min). The rate was gradually increased every 30 minutes to a rate of 5.0 mL/kg/hr (8.9 mg/kg/min) if it was well tolerated. However, some patients completed the infusion before the maximum rate could be obtained. During subsequent infusions the initial rate and the rate of escalation were based on their previous infusion history; however, the maximum rate attained during the first infusion was used throughout the remainder of the study. The mean rate, attained by all patients was 4.3 mL/kg/hr. Fifty-eight subjects (95%) achieved a maximum rate of 4.0 mL/kg/hr or greater and of these, 16 subjects (26%) attained a rate of 5.0 mL/kg/hr.

In general, it is recommended that patients beginning therapy with IGIV or switching from one IGIV product to another be started at the lower rates and then advanced to the maximal rate if they have tolerated several infusions at intermediate rates of infusion. It is important to individualize rates for each patient.

As noted in the WARNINGS section, patients who have underlying renal disease or who are judged to be at risk of developing thrombotic events should not be infused rapidly with any IGIV product. Although there are no prospective studies demonstrating that any concentration or rate of infusion is completely safe, it is believed that risk is decreased at lower rates of infusion.⁴⁶ Therefore, as a guideline, it is recommended that these patients who are judged to be at risk of renal dysfunction or thrombotic complications be gradually titrated up to a more conservative maximal rate of less than 3.3 mgIgG/kg/min (< 2mL/kg/hr).

A rate of administration that is too rapid may cause flushing and changes in pulse rate and blood pressure. Slowing or stopping the infusion usually results in the prompt disappearance of signs. The infusion may then be resumed at a rate that is comfortable for the patient.

Drug Interactions

Antibodies in IGIV products may interfere with patient responses to live vaccines, such as those for measles, mumps and rubella.^{47,48,49} The immunizing physician should be informed of recent therapy with IGIV products so that appropriate precautions can be taken.

Admixtures of GAMMAGARD LIQUID with other drugs and intravenous solutions have not been evaluated. It is recommended that GAMMAGARD LIQUID be administered separately from other drugs or medications that the patient may be receiving. The product should not be mixed with IGIV products from other manufacturers.

Normal saline should not be used as a diluent. If dilution is preferred, GAMMAGARD LIQUID may be diluted with 5% dextrose in water (DSW).⁵⁰ No other drug interactions or compatibilities have been evaluated.

HOW SUPPLIED

GAMMAGARD LIQUID is supplied in single use bottles as follows:

NDC Number	Volume	Grams
0944-2700-02	10 mL	1.0
0944-2700-03	25 mL	2.5
0944-2700-04	50 mL	5.0
0944-2700-05	100 mL	10.0
0944-2700-06	200 mL	20.0

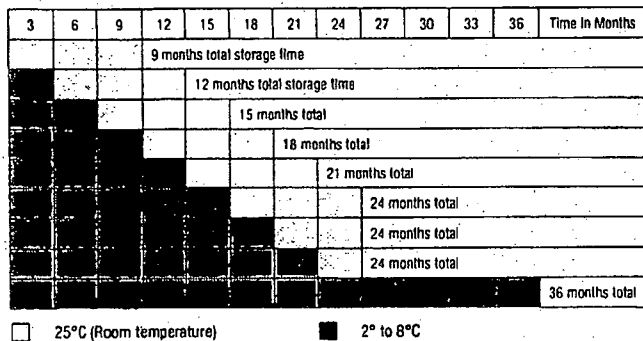
Baxter

21

STORAGE

Refrigeration: 36 months storage at refrigerated temperature 2° to 8°C (36°-46°F). Do not freeze.
Room Temperature: 9 months storage at room temperature 25°C, (77°F) within the first 24 months of the date of manufacture. See below for detailed storage information.
The total storage time of GAMMAGARD LIQUID depends on the point of time the vial is transferred to room temperature. Examples for total storage times are illustrated in Figure 1. The new expiration date must be recorded on the package when the product is transferred to room temperature.

Figure 1: Storage Guidelines
Months from Date of Manufacture



Storage Details:

- Example 1: If the product is taken out of the refrigerator after 3 months from date of manufacture, it can be stored for 9 months at room temperature. Total storage time is 12 months.
- Example 2: If the product is taken out of the refrigerator after 21 months from the date of manufacture, it can be stored for 3 additional months at room temperature. Total storage time is 24 months.
- After 24 months from date of manufacture, product cannot be stored at room temperature.

To enroll in the confidential, industry-wide Patient Notification System, call 1-888-UPDATE U (1-888-873-2838)

BAXTER and GAMMAGARD LIQUID are trademarks of Baxter International Inc.

Baxter Healthcare Corporation
Westlake Village, CA 91362 USA
U.S. License No. 140

LE-07-01130

April 2005

REFERENCES

1. Skvaril F. Qualitative and quantitative aspects of IgG subclasses in iv. immunoglobulin preparations. In: Nydegger UE, ed. Immunotherapy. London: Academic Press; 1981:118-122.
2. French M. Serum IgG subclasses in normal adults. Monogr Allergy. 1986;19:100-107.
3. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Appendix: Abbreviations and Measurements. Drug Information Handbook: Lexi-Comp; 1999:1254.
4. Horowitz B, Prince AM, Hamman J, Walkiewicz C. Viral safety of solvent/detergent-treated blood products. Blood Coagul Fibrinolysis. 1994;5 Suppl 3:S21-S28.
5. Kreil TR, Berling A, Kistner D, Kindermann J. West Nile virus and the safety of plasma derivatives: verification of high safety margins, and the validity of predictions based on model virus data. Transfusion. 2003;43:1023-1028.
6. Hamamoto Y, Harada S, Kobayashi S, et al. A novel method for removal of human immunodeficiency virus: filtration with porous polymeric membranes. Vox Sang. 1989;56:230-236.
7. Yuasa T, Ishikawa G, Manabe S, Sekiguchi S, Takeuchi K, Miyamura T. The particle size of hepatitis C virus estimated by filtration through microporous regenerated cellulose fibre. J Gen Virol. 1991;72 (Pt 8):2021-2024.
8. Kempf C, Jentsch P, Poirier B, et al. Virus inactivation during production of intravenous immunoglobulin. Transfusion. 1991;31:423-427.
9. Louie RE, Galloway CJ, Dumas ML, Wong MF, Mitra G. Inactivation of hepatitis C virus in low pH intravenous immunoglobulin. Biologics. 1994;2:13-19.
10. Golding B. IGV Clinical Endpoints. Presented at: Blood Products Advisory Committee, 65th Meeting, 17 March 2000, Silver Spring, MD.
11. Schiff RL. Intravenous immunoglobulins for treatment of antibody deficiencies. In: Good RA, Lindenlauf E, eds. The Nature, Cellular, and Biochemical Basis and Management of Immunodeficiencies. Symposium Vernet, West Germany, 21-25 September. Stuttgart: F. K. Schattauer Verlag; 1986:523-541.
12. Morell A. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin preparations. In: Lee ML, Strand V, eds. Intravenous immunoglobulins in clinical practice. New York: M. Dekker, Inc.; 1997:1-18.
13. Morell A, Skvaril F. Structure and Biological Properties of Immunoglobulins and γ-Globulin Preparations. II. Properties of γ-Globulin Preparations. Schweizerische Medizinische Wochenschrift. 1980; 110:80-85.
14. Waldmann TA, Strober W. Metabolism of immunoglobulins. Prog Allergy. 1969;13:1-110.
15. Silehm ER. Standard and special human immune serum globulins as therapeutic agents. Pediatrics. 1979;63:301-319.
16. Lee ML, Mankarious S, Ochs H, Fischer S, Wedgwood RJ. The pharmacokinetics of total IgG, IgG subclasses, and type specific antibodies in immunodeficient patients. Immunol Invest. 1991;20:193-198.
17. Duckley RH. Immunoglobulin replacement therapy: indications and contraindications for use and variable IgG levels achieved. In: Arling BM, Finlayson JS, eds. Immunoglobulins: characteristics and use of intravenous preparations. Washington, D.C.: US Department of Health and Human Services; 1979:3-8.
18. Mankarious S, Lee M, Fischer S, et al. The half-lives of IgG subclasses and specific antibodies in patients with primary immunodeficiency who are receiving intravenously administered immunoglobulin. J Lab Clin Med. 1988;112:634-640.
19. Pirotsky B. Safety and toxicity of a new serum immunoglobulin G intravenous preparation, IGV pH 4.25. Rev Infect Dis. 1986;8 Suppl 4:S457-63.
20. Pirotsky B. Clinical use of a new pH 4.25 intravenous immunoglobulin preparation (Gamimune-N). J Infect. 1987;15 Suppl 1:29-37.
21. Schiff RL. Half-life and clearance of pH 6.8 and pH 4.25 immunoglobulin G intravenous preparations in patients with primary disorders of humoral immunity. Rev Infect Dis. 1986;8 Suppl 4:S449-56.
22. Schiff RL, Rudof C. Alterations in the half-life and clearance of IgG during therapy with intravenous gamma-globulin in 16 patients with severe primary humoral immunodeficiency. J Clin Immunol. 1986;6:256-264.
23. Eijkhout HW, Der Meer JW, Kallenberg CG, et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind, multicenter crossover trial. Ann Intern Med. 2001;135:165-174.
24. Roifman CM, Gelfand EW. Replacement therapy with high dose intravenous gamma-globulin improves chronic sinusopulmonary disease in patients with hypogammaglobulinemia. Pediatr Infect Dis J. 1988;7:S92-S96.
25. Ballow M, Berger M, Bonilla FA, et al. Pharmacokinetics and tolerability of a new intravenous immunoglobulin preparation, IGV-C, 10% (Gamunex, 10%). Vox Sang. 2003;84:202-210.
26. Ochs HD, Pinciro PJ, The Octagam Study Group. Octagam(R) 5%, an intravenous IgG product, is efficacious and well tolerated in subjects with primary immunodeficiency diseases. J Clin Immunol. 2004;24:309-314.
27. Cayco AV, Perazella MA, Hayslett JP. Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: a report of two cases and an analysis of the literature. J Am Soc Nephrol. 1997;8:1788-1794.
28. Copelan EA, Strohm PL, Kennedy MS, Tutschka PJ. Hemolysis following intravenous immune globulin therapy. Transfusion. 1986;26:410-412.
29. Wilson JR, Bhooipalam H, Fisher M. Hemolytic anemia associated with intravenous immunoglobulin. Muscle Nerve. 1997;20:1142-1145.
30. Thomas MJ, Mischak SA, Chapel HM, Jones M, Etrington G, Newsom-Davis J. Hemolysis after high-dose intravenous Ig. Blood. 1993;82:3789.
31. Kessary-Shoham H, Levy Y, Shoenfeld Y, Lorber M, Gershon H. In vivo administration of intravenous immunoglobulin (IVIg) can lead to enhanced erythrocyte sequestration. J Autoimmun. 1999;13:129-135.
32. Rizk A, Gorson KC, Kenney L, Weinstein R. Transfusion-related acute lung injury after the infusion of IVIG. Transfusion. 2001;41:264-268.
33. Brannagh TH, III, Nagle KJ, Lange DJ, Rowland LP. Complications of intravenous immune globulin treatment in neurologic disease. Neurology. 1996;47:674-677.
34. Datasak MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. Neurology. 1994;44:223-226.
35. Elkayam O, Paran D, Milo R, et al. Acute myocardial infarction associated with high dose intravenous immunoglobulin infusion for autoimmune disorders. A study of four cases. Ann Rheum Dis. 2000;59:77-80.
36. Gomperts ED, Darri F. Rapid infusion of intravenous immunoglobulin in patients with neuromuscular diseases. Neurology. 2002;58:1444.
37. Haplea SS, Farrar JT, Gibson GA, Laskin M, Pizzi LT, Ashbury AK. Thromboembolic events associated with intravenous immunoglobulin therapy [abstract]. Neurology. 1997;48:A54.
38. Harkness K, Howell SJ, Davies-Jones GA. Encephalopathy associated with intravenous immunoglobulin treatment for Guillain-Barre syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1996;60:586.
39. Kwan T, Keith P. Stroke following intravenous immunoglobulin infusion in a 28-year-old male with common variable immune deficiency: a case report and literature review. Can J Allergy Clin Immunol. 1999;4:250-253.
40. Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM. Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations. Am J Hematol. 2000;65:30-34.
41. Woodruff RK, Grigg AP, Fink FC, Smith IL. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. Lancet. 1986;2:217-218.
42. Hammarstrom L, Smith CL. Placental transfer of intravenous immunoglobulin. Lancet. 1986;1:681.
43. Morell A, Sidiropoulos D, Herrmann U, et al. IgG subclasses and antibodies to group B streptococci, pneumococci, and tetanus toxoid in preterm neonates after intravenous infusion of immunoglobulin to the mothers. Pediatr Res. 1986;20:933-936.
44. Sidiropoulos D, Herrmann U, Jr., Morell A, von Muralt G, Barandun S. Transplacental passage of intravenous immunoglobulin in the last trimester of pregnancy. J Pediatr. 1986;109:505-508.
45. Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. Transfusion Med Rev. 2003;17:241-251.
46. Tan E, Hajizadeh M, Bay W, Neff J, Mendell JR. Acute renal failure resulting from intravenous immunoglobulin therapy. Arch Neurol. 1993;50:137-139.
47. Morbidity and Mortality Weekly Report. Measles, Mumps, and Rubella; Vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps. Recommendations for the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 98 A.D.:47.
48. Peter G. Summary of major changes in the 1994 Red Book: American Academy of Pediatrics. Report of the Committee on Infectious Disease. Pediatrics. 1994;93:1000-1002.
49. Siber GR, Werner BG, Halsey NA, et al. Interference of immune globulin with measles and rubella immunization. J Pediatr. 1993;122:204-211.
50. Data on file, Baxter Healthcare Corporation.

Baxter