



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

DISPOSICIÓN N° **3337**

BUENOS AIRES, **24 ABR 2015**

VISTO el Expediente N° 1-47-13278-14-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CSL BEHRING S.A. solicita la autorización de nuevos prospectos para la Especialidad Medicinal denominada PRIVIGEN/ INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL, forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE INTRAVENOSA, autorizado por el certificado N° 56480.

Que lo presentado se encuentra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92.

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

Que a fojas 145 y 146 de las actuaciones referenciadas en el visto de la presente, obra un informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos Y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

MV
Rq. HCR



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

DISPOSICIÓN N°

3337

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º- Autorízase a la firma CSL BEHRING S.A. los nuevos prospectos para la especialidad medicinal denominada PRIVIGEN/ INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL, forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE INTRAVENOSA, autorizada por el certificado N° 56480, y la Disposición N° 7189/11, cuyos textos obran a fojas: 20 a 64; desglosándose los correspondientes a fojas 20 a 34.

ARTÍCULO 2º- Sustitúyase en el Anexo de la Disposición autorizante ANMAT N° 7189/11 el prospecto autorizado por las fojas 20 a 34 aprobadas en el artículo 1º.

ARTÍCULO 3º- Acéptese el texto del Anexo de la Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente Disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56480 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTICULO 4º- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición

hu Rg. Uca



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

DISPOSICIÓN Nº

3337

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

EXPEDIENTE Nº 1-47-13278-14-2

DISPOSICIÓN Nº

3337

lln

Rp

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizo mediante Disposición N° **3337** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal N° 56480 y de acuerdo a lo solicitado por la firma CSL BEHRING S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: PRIVIGEN/ INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE INTRAVENOSA.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7189/11.

Tramitado por expediente N° 1-47-9206-10-2.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	DATO AUTORIZADO
PROSPECTOS	Anexo de Disposición N° 2936/13	Prospectos de fojas 20 a 64, desglosándose los correspondientes a fojas 20 a 34.

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM en la firma CSL BEHRING S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 56480 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de **24 ABR 2015**

Expediente N° 1-47-13278-14-2

DISPOSICION N°

Ua

3337

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Rg.
MV

333



Proyecto de Prospecto

24 ABR 2015

Privigen®
Inmunoglobulina Humana Normal

Venta Bajo receta
Solución Inyectable Intravenosa

Industria Suiza

Composición

a. Principio activo

Inmunoglobulina humana para administración intravenosa (IgIV). Proteína de plasma humano que contiene por lo menos 98% de inmunoglobulina G (IgG).

Distribución de las subclases de IgG (valores promedio): IgG₁ 67,8%, IgG₂ 28,7%, IgG₃ 2,3%, IgG₄ 1,2%.

El contenido máximo de IgA es de 0,025 mg / ml

b. Excipientes

L-prolina, agua para inyectables.

Forma farmacéutica y contenido de principio activo por unidad

Solución para infusión intravenosa.

1 ml de solución contiene: 100 mg de proteína de plasma humano con un contenido de IgG de por lo menos el 98% (solución al 10%)

La solución es transparente a ligeramente opalescente e incolora a amarillo pálido. Privigen es isotónico, con una osmolalidad de 320 mOsmol / kg. Privigen tiene un bajo contenido de sodio de ≤ 1 mmol / l

Grupo farmacoterapéutico: Sueros inmunes e inmunoglobulinas: Inmunoglobulinas, inmunoglobulina humana para administración intravenosa.

Código ATC: J06BA02

Indicaciones terapéuticas

Terapia de reemplazo en

• *Síndromes de inmunodeficiencia primaria (PID, por sus siglas en inglés Primary immunodeficiency syndromes) tales como:*

- agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénita
- inmunodeficiencia común variable
- inmunodeficiencia combinada severa
- Síndrome de Wiskott-Aldrich

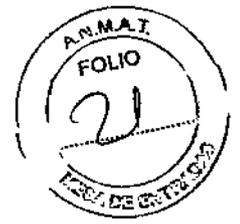
• *Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes*

• *Niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes*

Fernando Baraza
Director Técnico
M.N. 13031 M.P. 17.392

MU

3337



Inmunomodulación

- *Púrpura trombocitopénica inmune (ITP, por sus siglas en inglés Immune thrombocytopenic purpura) en niños o adultos con alto riesgo de sangrado o antes de las intervenciones quirúrgicas para corregir el recuento de plaquetas*
- *Síndrome de Guillain-Barré*
- *Enfermedad de Kawasaki*
- *Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP, por sus siglas en inglés Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy).*

Transplante alogénico de médula ósea

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Acción // Farmacodinamia

El proceso de fabricación de Privigen incluye los siguientes pasos: precipitación en etanol de la fracción plasmática de IgG, seguida por fraccionamiento en ácido octanoico e incubación a pH 4. Las etapas posteriores de purificación comprenden filtración en profundidad, cromatografía, y una etapa de filtración que puede eliminar partículas de hasta un tamaño de 20 nm.

Privigen contiene principalmente inmunoglobulina G (IgG) con un amplio espectro de anticuerpos funcionalmente intactos para agentes infecciosos. Tanto las funciones de Fc como de Fab de las moléculas de IgG se mantienen. La capacidad de las partes de Fab de unir antígenos se demostró con métodos bioquímicos y biológicos. La función de Fc se ensayó con la activación del complemento y con la activación de leucocitos mediada por el receptor Fc.

Con Privigen, se conserva la inhibición de la activación del complemento inducida por complejos inmunes ("barrido", una función anti-inflamatoria de las IgIV). Privigen no conduce a la activación no específica del sistema del complemento o de la precalicreína.

Privigen contiene anticuerpos de la inmunoglobulina G presentes en la población normal. Se prepara a partir del plasma de no menos de 1000 donantes. La distribución de las subclases de IgG corresponde aproximadamente a la del plasma humano nativo. Las dosis adecuadas de Privigen pueden restaurar los bajos niveles de IgG al rango normal.

El mecanismo de acción en indicaciones que no sean la terapia de reemplazo no se ha aclarado por completo, si bien incluye efectos inmunomoduladores.

Eficacia Clínica

La seguridad y eficacia de Privigen se investigó en tres estudios multicéntricos, prospectivos, abiertos, de una sola rama, realizados en Europa (estudio en ITP y CIDP) y en los EUA (estudio en PID). Se recopilaron más datos sobre la seguridad y eficacia en un estudio de extensión multicéntrico, prospectivo, abierto, de una sola rama en pacientes con PID llevado a cabo en los EUA.

En el estudio fundamental, a 80 pacientes entre 3 y 69 años de edad con síndrome de inmunodeficiencia primaria se les administró una infusión de Privigen a una mediana de dosis de 200 - 888 mg / kg de pc cada 3 a 4 semanas durante un máximo de 1 año. Con este tratamiento, se alcanzaron niveles valle constantes de IgG durante todo el periodo de tratamiento, siendo las concentraciones medias de 8,84 g / l a 10,27 g / l. La incidencia de infecciones bacterianas agudas, severas (aSBI, por sus siglas en inglés *acute, severe bacterial*

MU

2 (15)
Fernando Beraza
Director Técnico
M.N. 13031 M.P. 17.392

3337



infections) fue de 0,08 por paciente por año (el límite de confianza del 97,5% superior fue de 0,182).

Al igual que en el estudio fundamental, las dosis de Privigen se administraron en el estudio de extensión en PID en un total de 55 pacientes (de los cuales 45 ya habían sido tratados en el estudio fundamental y 10 eran pacientes recientemente reclutados). Los resultados del estudio fundamental se confirmaron para los niveles valle promedio de IgG (9,31 g / l a 11,15 g / l) y la tasa de aSBI (0,018 por paciente por año con un intervalo de confianza del 97,5% superior de 0,098).

En el estudio de ITP participaron 57 pacientes con edades comprendidas entre los 15 y 69 años con ITP crónica. Su recuento de plaquetas al inicio fue de $20 \times 10^9 / l$. Después de la administración de Privigen a una dosis de 1 g / kg de pc en dos días consecutivos, el recuento de plaquetas aumentó a por lo menos $50 \times 10^9 / l$ en un plazo de 7 días a partir de la primera infusión en el 80,7% de los pacientes. En el 43% de los pacientes, este aumento se produjo después de exactamente un día, antes de la segunda infusión. La media de tiempo hasta que se alcanzó este recuento de plaquetas fue de 2,5 días. En los pacientes que respondieron al tratamiento, el recuento de plaquetas se mantuvo en $\geq 50 \times 10^9 / l$ para un período medio de 15,4 días.

En un estudio multicéntrico abierto PRIMA (estudio del impacto Privigen sobre la movilidad y la autonomía), los pacientes con CIDP (con o sin tratamiento previo con IgIV) fueron tratados con una dosis de inicio de 2 g / kg de pc administrada durante 2 - 5 días, seguidas por 6 dosis de mantenimiento de 1 g / kg de pc administradas durante 1 - 2 días cada 3 semanas. Los pacientes tratados previamente fueron retirados de la IgIV antes del tratamiento con Privigen hasta que se confirmó el deterioro de los síntomas clínicos sobre la base de la escala INCAT (Causa y Tratamiento de la Neuropatía Inflamatoria). En la escala INCAT de 10 puntos ajustada se observó una mejoría de por lo menos 1 punto desde el inicio del estudio hasta la semana 25 de tratamiento en 17 / 28 pacientes (60,7%, intervalo de confianza del 95% de 42,41, 76,4). Nueve pacientes respondieron ya después de recibir la dosis de inducción inicial del tratamiento y 16 en la semana 10.

Farmacocinética

Después de la administración intravenosa Privigen se encuentra biodisponible de forma inmediata y completa en la circulación del receptor. Se distribuye relativamente rápido entre el plasma y el fluido extravascular. El equilibrio entre los compartimentos intravascular y extravascular se alcanza después de aproximadamente 3 a 5 días.

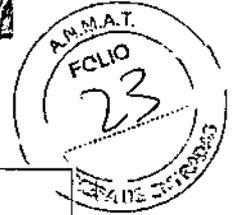
Los parámetros de farmacocinética de Privigen se determinaron en ambos estudios clínicos en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia primaria. Veinticinco (25) pacientes (de 13 a 69 años de edad) en el estudio fundamental y 13 pacientes (entre 9 y 59 años de edad) en una extensión de este estudio, participaron en la evaluación de farmacocinética (PK) (véase la tabla a continuación)

Parámetros de farmacocinética de Privigen en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia primaria

Parámetro	Estudio fundamental (N = 25) Mediana (rango)	Estudio de extensión (N = 13) Mediana (rango)
C _{máx} (nivel máximo) en g / l	23,4 (10,4 - 34,6)	26,3 (20,9 - 32,9)

Fernando Beraza (15)
 Director Técnico
 M.N. 13031 M.P. 17.392

MU



C_{min} (nivel mínimo) en g / l	10,2 (5,8 – 14,7)	9,75 (5,72 – 18,01)
$t_{1/2}$ (vida media), en días	36,6 (20,6 – 96,6)	31,1 (14,6 – 43,6)

En el estudio fundamental la mediana de la vida media de Privigen en pacientes con inmunodeficiencia primaria fue de 36,6 días y de 31,1 días en la extensión de este estudio. La vida media puede variar de paciente a paciente.

La IgG y los complejos de IgG se degradan en las células del sistema reticuloendotelial.

Posología / Administración

Posología

La dosis y el régimen posológico dependen de la indicación. En la terapia de reemplazo puede ser necesario tener que individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de la farmacocinética y de la respuesta clínica. Los siguientes regímenes posológicos se brindan como una guía.

Terapia de reemplazo en síndromes de inmunodeficiencia primaria

El régimen posológico debe alcanzar un nivel mínimo de IgG (medido antes de la siguiente infusión) de por lo menos 4 a 6 g / l. Se necesitan de 3 a 6 meses después del inicio de la terapia para que se produzca el estado estacionario.

La dosis inicial recomendada es de 0,4 a 0,8 g / kg de peso corporal (pc) seguida de por lo menos 0,2 g / kg de pc cada tres semanas.

La dosis necesaria para alcanzar un nivel mínimo de 6 g / l es del orden de 0,2 a 0,8 g / kg de pc / mes.

El intervalo de administración de dosis cuando se ha alcanzado el estado estacionario varía de 2 a 4 semanas. Con el fin de ajustar la dosis y el intervalo de administración de dosis se deben medir los niveles mínimos.

Terapia de reemplazo en mielomas o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes; terapia de reemplazo en niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes

La dosis recomendada es de 0,2 a 0,4 g / kg de pc cada 3 a 4 semanas.

Púrpura trombocitopénica inmune

Para el tratamiento de un episodio agudo, 0,8 a 1 g / kg de pc en el día uno, que se puede repetir una vez dentro de los 3 días, o 0,4 g / kg de pc por día durante 2 a 5 días. El tratamiento se puede repetir si se produce una recidiva.

Síndrome de Guillain-Barré

0,4 g / kg de pc / día durante 5 días. La experiencia en niños es limitada.

Enfermedad de Kawasaki

Se deben administrar 1,6 a 2,0 g / kg de pc en dosis divididas durante 2 a 5 días ó 2,0 g / kg de pc como una dosis única. Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)


 4 (16)
 Fernando Betaza
 Director Técnico
 M.N. 13031 M.P. 17.392



La dosis inicial recomendada es de 2 g / kg de pc dividida durante 2 a 5 días consecutivos, seguida por las dosis de mantenimiento de 1 g / kg de pc administradas en un día o divididas en 2 días consecutivos cada 3 semanas.

La terapia a largo plazo durante 24 semanas depende de la respuesta del paciente a la terapia de mantenimiento. La dosis de mantenimiento eficaz más baja y el régimen posológico se deben ajustar de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

Transplante alogénico de médula ósea

La terapia con inmunoglobulina humana se puede utilizar como parte del régimen de acondicionamiento y después de la realización del transplante. Para tratar infecciones y prevenir la enfermedad del injerto contra el huésped, la dosis se debe ajustar individualmente. - En general, la dosis inicial es de 0,5 g / kg de pc / semana, comenzando siete días antes del transplante.

El tratamiento se continúa durante un máximo de 3 meses después del transplante. Si la falta de producción de anticuerpos persiste, se recomienda una dosis de 0,5 g / kg de pc / mes hasta que los niveles de anticuerpos IgG regresen a la normalidad.

Las recomendaciones de dosis se resumen en la siguiente tabla:

Indicaciones	Dosis	Intervalos entre las inyecciones
<u>Terapia de reemplazo en</u>		
<i>enfermedades por inmunodeficiencia primaria</i>	- dosis inicial: 0,4 - 0,8 g / kg de pc	cada 2 - 4 semanas para obtener niveles mínimos de IgG de por lo menos 4 - 6 g / l
<i>enfermedades por inmunodeficiencias secundarias</i>	- a partir de entonces: 0,2 - 0,8 g / kg de pc	cada 3 - 4 semanas para obtener niveles mínimos de IgG de por lo menos 4 - 6 g / l
<i>niños con infección congénita por el VIH e infecciones recurrentes</i>	0,2 - 0,4 g / kg de pc	cada 3 - 4 semanas

Indicaciones	Dosis	Intervalos entre las inyecciones
<u>Inmunomodulación</u>		
<i>Púrpura trombocitopénica inmune</i>	0,8 - 1 g / kg de pc	en el primer día; la terapia se

MV

Fernando Beraza
 Director Técnico
 M.N. 13031 M.P. 17.392



	ó	puede repetir una vez dentro de los 3 días
	o	
	0,4 g / kg de pc / día	durante 2 - 5 días
Síndrome de Guillain-Barré	0,4 g / kg de pc / día	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 - 2 g / kg de pc	dividido en varias dosis administradas durante 2 - 5 días en combinación con ácido acetilsalicílico
	ó	
	2 g / kg de pc	como una dosis única en combinación con ácido acetilsalicílico
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)	- dosis inicial: 2 g / kg de pc	Dosis divididas durante 2 - 5 días
	dosis de mantenimiento: 1 g / kg de pc	cada 3 semanas durante 1 - 2 días
Trasplante alogénico de médula ósea		
- tratamiento de las infecciones y prevención de la enfermedad del injerto contra el huésped	0,5 g / kg de pc	una vez por semana, a partir del día 7 antes hasta 3 meses después del trasplante
- falta persistente de producción de anticuerpos	0,5 g / kg de pc	una vez por mes, hasta que los niveles de anticuerpos regresen a la normalidad

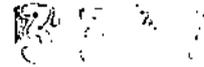
pc = peso corporal

Uso del producto en la población pediátrica

En el estudio fundamental de Fase III en pacientes con enfermedades de inmunodeficiencia primaria (n = 80), se trataron 19 pacientes entre 3 y 11 años de edad y 15 pacientes de 12 años hasta e incluyendo 18 años de edad.

6 (15)
Fernando Beraza
Director Técnico
M.N. 13091 M.P. 17 392

nv



En un estudio de extensión en pacientes con enfermedades de inmunodeficiencia primaria (n = 55), se trataron 13 pacientes entre 3 y 11 años de edad y 11 entre 12 e incluyendo 18 años de edad.

En un estudio clínico en 57 pacientes con púrpura trombocitopénica inmune crónica, se trataron 2 pacientes pediátricos (15 y 16 años de edad). En estos tres estudios no fue necesario ajustar la dosis para los niños.

Los informes de la literatura indican que las inmunoglobulinas intravenosas son eficaces en niños con CIDP. Sin embargo, no hay datos disponibles de Privigen a este respecto.

Método de administración

Privigen se debe administrar por infusión intravenosa.

Velocidad de infusión: Inicialmente, el producto se debe administrar por infusión a una velocidad de 0,3 ml / kg de pc / h (durante aproximadamente 30 min). Si se tolera bien, la velocidad de infusión se puede aumentar gradualmente a 4,8 ml / kg de pc / h. En pacientes con síndrome de inmunodeficiencia que han tolerado bien el tratamiento de reemplazo con Privigen, la velocidad de infusión se puede aumentar gradualmente hasta un valor máximo de 7,2 ml / kg de pc / h.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o excipiente.

Hipersensibilidad a inmunoglobulinas homólogas, especialmente en casos muy raros de deficiencia de IgA cuando el paciente tiene anticuerpos contra IgA.

Hiperprolinemia. La hiperprolinemia es una enfermedad muy rara, que afecta sólo a unas pocas familias en todo el mundo.

Advertencias y precauciones

Algunas reacciones adversas severas pueden estar relacionadas con la velocidad de infusión.

La velocidad de infusión recomendada brindada en la sección "Posología / Administración: Forma de administración" se debe seguir de cerca. Los pacientes deben ser estrechamente monitoreados y cuidadosamente observados por cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión y posteriormente.

Algunas reacciones adversas se pueden producir con mayor frecuencia:

- en el caso de alta velocidad de infusión,
- en pacientes con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, con o sin deficiencia de IgA,
- en pacientes que reciben inmunoglobulina humana por primera vez o, en casos raros, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando ha transcurrido un largo intervalo desde la infusión anterior.

Las posibles complicaciones se pueden evitar asegurando que:

- los pacientes no son sensibles a la inmunoglobulina humana normal mediante la administración inicial lenta de la infusión del producto (0,3 ml / kg de pc / h);
- los pacientes son cuidadosamente monitoreados por cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión. En particular, los pacientes que nunca recibieron inmunoglobulina humana

MW

(15)
Fernando Beraza
Director Técnico
M.N. 13031 M.P. 17.392

normal, fueron cambiados de un producto de IgIV alternativo o cuando ha transcurrido un largo intervalo desde la infusión anterior, se deben monitorear durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar posibles signos adversos.

A todos los demás pacientes se los debe observar durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

En caso de reacción adversa, o bien, se debe reducir la velocidad de administración o se debe detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y la severidad de la reacción adversa. En caso de shock, se deben implementar las medidas de atención médica estándar para el shock.

Las dosis más altas pueden estar asociadas con mayores tasas de efectos adversos. Por lo tanto, la dosis efectiva más baja se debe buscar en los pacientes individuales y se debe establecer un cuidadoso monitoreo de rutina.

En todos los pacientes, la administración de IgIV requiere una hidratación adecuada antes del inicio de la infusión.

Hipersensibilidad

Las verdaderas reacciones de hipersensibilidad son poco frecuentes. Se pueden producir en los casos muy raros de deficiencia de IgA con anticuerpos contra la IgA. Raramente, la inmunoglobulina humana normal puede causar una disminución de la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que han tolerado tratamientos anteriores con inmunoglobulina humana normal.

Anemia hemolítica

Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos contra el grupo sanguíneo que pueden actuar como hemolisinas e inducir *in vivo* el recubrimiento de los glóbulos rojos (RBC) con inmunoglobulina, provocando una reacción de antiglobulina directa positiva (prueba de Coombs) y, rara vez, hemólisis. Se puede desarrollar anemia hemolítica después de la terapia con IgIV debido al mayor secuestro de RBC.

Se han producido casos aislados de disfunción renal / insuficiencia renal o coagulación intravascular diseminada relacionadas con hemólisis.

Los siguientes factores de riesgo están asociados con el desarrollo de hemólisis: dosis altas, si se administran como una administración única o dividida en varios días; grupo sanguíneo A, B y AB; estado inflamatorio subyacente. Dado que este evento se informó con frecuencia en pacientes con grupos sanguíneos A, B o AB que estaban recibiendo dosis elevadas para indicaciones que no eran PID, se recomienda aumentar la vigilancia. La hemólisis se ha informado raras veces en los pacientes que recibieron terapia de reemplazo para PID. Los receptores de IgIV deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas clínicos de hemólisis. Si los signos y / o síntomas de hemólisis se desarrollan durante o después de una infusión de IgIV, el médico tratante debe considerar la discontinuación del tratamiento con IgIV (véase además la sección "Efectos indeseables").

Síndrome de meningitis aséptica (AMS, por sus siglas en inglés *aseptic meningitis syndrome*)

Se ha informado que el síndrome de meningitis aséptica se produce en asociación con el tratamiento con IgIV. La discontinuación del tratamiento con IgIV ha producido la remisión del AMS dentro de varios días sin secuelas. Habitualmente, el síndrome comienza dentro de varias horas a 2 días después del tratamiento con IgIV. Con frecuencia los estudios de líquido cefalorraquídeo son positivos con pleocitosis hasta varios miles de células por mm³.

MU

8 (15)
Fernando Beraza
Director Técnico
M.N. 13031 M.P. 17.392

(predominantemente de la serie granulocítica) y niveles elevados de proteínas hasta varios cientos de mg / dl.

El AMS se puede producir con mayor frecuencia en asociación con dosis altas (2 g / kg) de tratamiento con IgIV.

Tromboembolismo

Hay evidencia clínica de una asociación entre la administración de IgIV y eventos tromboembólicos, tales como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ictus), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda que se presume que están relacionadas con un aumento relativo de la viscosidad sanguínea debido al alto flujo de inmunoglobulinas. Por lo tanto, se debe tener precaución al prescribir y al administrar la infusión de IgIV en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos (tales como la edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos, trastornos trombofílicos adquiridos o heredados, periodos prolongados de inmovilización, hipovolemia severa, enfermedades que aumentan la viscosidad de la sangre).

Insuficiencia renal aguda

Los casos de insuficiencia renal aguda se han informado en pacientes que estaban recibiendo terapia con IgIV. En la mayoría de los casos se han identificado factores de riesgo, por ejemplo, insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, productos medicinales nefrotóxicos concomitantes o edad mayor de 65 años.

En caso de insuficiencia renal, se debe considerar la discontinuación del tratamiento.

Mientras que estos informes de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos aprobados de IgIV, la proporción de productos que contienen sacarosa como estabilizador era desproporcionadamente alta. Por lo tanto, en los pacientes en situación de riesgo, se debe considerar el uso de IgIV que no contengan sacarosa. Privigen no contiene sacarosa ni otros azúcares. En los pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda o de reacciones tromboembólicas, los productos de IgIV se deben administrar a la mínima velocidad de infusión y a la dosis adecuada.

Información de seguridad con respecto a agentes transmisibles

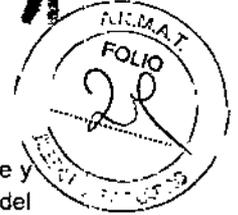
Privigen está producido a partir de plasma humano. Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de productos farmacéuticos derivados de la sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, el análisis de las donaciones individuales y los bancos de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación / eliminación de los virus. A pesar de esto, cuando se administran los medicamentos derivados de la sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se aplica a los virus no conocidos o emergentes y a otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados, tales como VIH, VHB y VHC, y para los virus no encapsulados, tales como el VHA y parvovirus B 19.

Existe experiencia clínica en cuanto a la confirmación de la falta de transmisión de la hepatitis A o del parvovirus B19 con las inmunoglobulinas, y esto también es asumido como que el contenido de anticuerpos constituye una importante contribución a la seguridad viral.


Fernando Beraza
Director Técnico
M.N. 13031 M.P. 17.392

MW



Se recomienda que cada vez que se administra Privigen a un paciente, se registre el nombre y el número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Interacciones

Vacunas a virus vivos atenuados

Después del tratamiento con inmunoglobulinas, la eficacia de las vacunas a gérmenes vivos atenuados, tales como las vacunas contra el sarampión, las paperas, la rubéola y la varicela, pueden verse afectadas por un período de por lo menos 6 semanas y hasta un máximo de 3 meses. Entre la administración de este producto y la vacunación con vacunas a gérmenes vivos atenuados se debe observar un intervalo de 3 meses. En el caso de las vacunas contra el sarampión, la disminución de la eficacia puede persistir hasta por un año. Por lo tanto, a los pacientes a quienes se les administró la vacuna contra el sarampión se les deberá monitorear el estado de sus anticuerpos.

Incompatibilidades

Este medicamento no se debe mezclar con otros productos farmacéuticos ni con solución salina fisiológica. Sin embargo, se permite la dilución con solución de glucosa al 5%.

Influencia sobre las pruebas de diagnóstico

Después de la infusión de inmunoglobulinas, el aumento transitorio de varios anticuerpos transmitidos pasivamente en la sangre del paciente puede conducir a resultados falsos positivos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos eritrocitarios, por ejemplo, A, B y D, pueden dar lugar a resultados incorrectos en algunas pruebas serológicas para isoanticuerpos de los eritrocitos (por ejemplo, prueba de Coombs), determinaciones del recuento de reticulocitos, y la prueba de haptoglobina.

Para las interacciones con las vacunas a gérmenes vivos atenuados, véase la sección "Interacciones".

Embarazo y lactancia

No se dispone de datos clínicos controlados sobre el uso del producto en mujeres embarazadas y madres en período de lactancia. Por lo tanto, se debe tener precaución con respecto a la administración durante el embarazo y la lactancia.

Sin embargo, la vasta experiencia clínica de inmunoglobulinas indica que los efectos nocivos sobre la evolución del embarazo, el feto o el recién nacido son poco probables.

En los estudios experimentales del excipiente L-prolina, llevados a cabo en animales no se halló ninguna toxicidad directa o indirecta que afectara el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal.

Efecto sobre la capacidad de conducir y operar máquinas

No hay evidencia que las inmunoglobulinas podrían ser perjudiciales para la capacidad de conducir u operar máquinas.

Efectos indeseables

Las reacciones adversas tales como escalofríos, cefalea, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, dolor en las articulaciones, presión arterial baja y dolor de espalda leve se pueden

M

Fernando Betaza
Director Técnico
M.N. 13031 M.P. 17.392



producir ocasionalmente en relación con la administración intravenosa de inmunoglobulina humana.

Raramente, la inmunoglobulina humana puede causar reacciones de hipersensibilidad con una caída súbita de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha evidenciado hipersensibilidad después del tratamiento previo.

Después de la administración de inmunoglobulina humana se han observado casos de meningitis aséptica reversible y casos raros de reacciones cutáneas temporarias.

Se han observado reacciones hemolíticas en pacientes con grupos sanguíneos A, B, y AB. En raras ocasiones, después del tratamiento con la dosis alta de IglV se puede desarrollar anemia hemolítica que requiere transfusión (véase la sección "Advertencias y precauciones").

Se han observado elevaciones de la creatinina sérica y / o insuficiencia renal aguda.

En casos muy raros se han producido reacciones tromboembólicas, tales como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Se han realizado cuatro estudios clínicos con Privigen, 2 en pacientes con inmunodeficiencia primaria (PID), 1 en pacientes con púrpura trombocitopénica inmune (ITP) y 1 en pacientes con CIDP respectivamente. En el estudio fundamental en PID, se incluyeron 80 pacientes y fueron tratados con Privigen. De ellos, 72 completaron los 12 meses de tratamiento. En el estudio de extensión en PID, se enrolaron 55 pacientes y fueron tratados con Privigen. El estudio en ITP y CIDP se realizó en 57 y 28 pacientes, respectivamente.

La mayoría de las reacciones adversas a medicamentos (ADRs, por sus siglas en inglés *adverse drug reactions*) observadas en los cuatro estudios clínicos fueron de carácter leve a moderado.

En la siguiente tabla se presenta una descripción general de las ADRs de los cuatro estudios, categorizadas de acuerdo con la Clase de Sistemas de Órganos del MedDRA y la frecuencia.

La frecuencia por infusión se evaluó de acuerdo con las siguientes definiciones: muy frecuentes ($\geq 1 / 10$), frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$), poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1 / 100$).

En cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden decreciente de frecuencia.

Clase de Sistemas de Órganos del MedDRA	Término preferido del MedDRA	Categoría de frecuencia de la ADR
Infecciones e infestaciones	Infecciones del oído, influenza, rinofaringitis	Poco frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hemólisis, anemia, leucopenia, anisocitosis	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas	Muy frecuente

1/ (15)
 Fernando Beraza
 Director Técnico
 M.N. 13031 M.P. 17.392

MU



	Mareos, malestar en la cabeza, somnolencia, temblor, cefalea sinusal, migraña, disestesia	Poco frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Aumento de la presión arterial (hipertensión)	Frecuente
	Disminución de la presión arterial (hipotensión), sofocos, trastorno vascular periférico	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Disnea, ampollas orofaríngeas, respiración dolorosa, opresión en la garganta	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Frecuente
	Diarrea, dolor abdominal superior	Poco frecuente
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria, erupción cutánea	Frecuente
	Prurito, trastornos cutáneos, sudoración nocturna	Poco frecuente
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Frecuente
	Dolor de cuello, dolor en las extremidades, rigidez músculoesquelética, espasmos musculares, dolor músculo esquelético, mialgia, debilidad muscular	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Pirexia, escalofríos, fatiga, astenia, síndrome similar influenza	Frecuente
	Dolor en el pecho, síntomas generales, hipertermia, dolor, dolor en el sitio de inyección	Poco frecuente

Fernando Horroza
 Director de Servicios
 M.N. 13031 M.S. 19392



Investigaciones	Aumento de la bilirrubina conjugada, aumento de la bilirrubina no conjugada en sangre, prueba de Coombs directa positiva, prueba de Coombs positiva, aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre, disminución del hematocrito, aumento de la presión arterial, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, disminución de la presión arterial, creatinina sérica elevada, temperatura corporal elevada, disminución de la hemoglobina	Poco frecuente
-----------------	--	----------------

Para seguridad con respecto a los agentes transmisibles, véase la sección "Advertencias y precauciones".

Población Pediátrica

En los estudios clínicos de Privigen en pacientes pediátricos, la frecuencia, la naturaleza y la severidad de las reacciones adversas no difirió entre los niños y los adultos. En informes posteriores a la comercialización, se observa que la proporción de casos de hemólisis en todos los informes de casos que se producen en niños es ligeramente superior que en los adultos.

Sobredosis

Una sobredosis puede conducir a una sobrecarga de volumen de líquidos e hiperviscosidad, particularmente en pacientes de riesgo, incluyendo pacientes de edad avanzada o pacientes con insuficiencia renal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Datos preclínicos

La seguridad de Privigen se ha investigado en varios estudios preclínicos con particular referencia al excipiente L-prolina. La L-prolina es un aminoácido fisiológico, no esencial. Los estudios en ratas a las que se les administraron dosis diarias de L-prolina de 1450 mg / kg de pc no mostraron ninguna evidencia de teratogenicidad o de embriotoxicidad. Los estudios de genotoxicidad de la L-prolina no mostraron hallazgos patológicos.

Algunos estudios publicados relacionados con hiperprolinemia han demostrado que las dosis altas, a largo plazo de L-prolina tienen efectos sobre el desarrollo del cerebro en ratas muy jóvenes. Sin embargo, en estudios en los que la dosis fue diseñada para reflejar las indicaciones clínicas de Privigen, no se observaron efectos sobre el desarrollo del cerebro. Otros estudios de farmacología de seguridad de L-prolina en ratas adultas y jóvenes no revelaron trastornos del comportamiento.

Las inmunoglobulinas son componentes naturales del cuerpo humano. Los datos de los ensayos en animales de toxicidad aguda y crónica y de toxicidad embriofetal de las inmunoglobulinas no son concluyentes teniendo en cuenta las interacciones entre las inmunoglobulinas de las especies heterogéneas y la inducción de anticuerpos para proteínas heterólogas. En estudios de tolerabilidad local en conejos, en los que Privigen se administró por vía intravenosa, paravenosa, intra-arterial, y subcutánea, el producto fue bien tolerado.

Fernando Beraza
 Director Técnico
 M.N. 19091 M.P. 17.392

ML

3337



Vida útil y precauciones especiales de almacenamiento

Privigen es estable hasta la fecha de vencimiento indicada en el rótulo del vial y en el envase externo.

Después de la fecha de vencimiento impresa, el medicamento no se debe utilizar.

No almacenar por encima de los 25°C y mantener fuera del alcance de los niños. No congelar. Conservar el vial en el envase exterior para protegerlo de la luz.

Vida útil del producto después de abrirlo:

Privigen está destinado para un solo uso (monodosis). Debido a que la solución no contiene conservantes, una vez abierto Privigen debe utilizarse / administrarse por infusión de inmediato.

Instrucciones de uso y manipulación

Privigen es una solución lista para usar. El producto debe estar a temperatura ambiente o temperatura corporal antes de su uso. Para la administración de Privigen se debe utilizar una vía de infusión con ventilación con filtro integrado. Siempre perforar el tapón en su centro, dentro de la zona indicada.

Si se desea la dilución, se debe utilizar solución de glucosa al 5%. Para la obtención de una solución de inmunoglobulina de 50 mg / ml (5%), se debe diluir Privigen 100 mg / ml (10%) con un volumen igual de la solución de glucosa al 5%. Durante la dilución de Privigen se debe seguir estrictamente una técnica aséptica.

Privigen no se debe mezclar con solución salina fisiológica. Sin embargo, está permitido después del enjuague de los tubos de infusión con solución salina fisiológica.

La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. No utilizar soluciones que estén turbias o tengan partículas.

Todo material no usado del producto y los residuos se deben eliminar de conformidad con los requisitos locales.

Presentaciones

Frasco ampolla con:

- 2,5 g / 25 ml
- 5 g / 50 ml
- 10 g / 100 ml
- 20 g / 200 ml

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56480

nu


14 (15)
Fernando Beraza
Director Técnico
M.N. 13031 M.P. 17.392

3337



Elaborado por:
CSL BEHRING AG
Berna
Suiza

Importado por:
CSL BEHRING S.A.
Director Técnico: Fernando Beraza. Farmacéutico
Fray Justo Sarmiento 2350 (B1636AKJ) Olivos
Buenos Aires.

Fecha de última revisión: Mayo de 2013



Fernando Beraza
Director Técnico
M.N. 13031 M.P. 17.392

15 (15)

JK