



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N°

9108

BUENOS AIRES, 31 JUL. 2017

VISTO el Expediente N° 1-47-15833/15-3 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 prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PRIVIGEN / INMUNOGLOBULINA G HUMANA, Forma farmacéutica: SOLUCION PARA INFUSION, autorizada por el Certificado N° 56.480.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16463, Decreto N° 150/92.

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

Que a fs. 145 a 146 y 149 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obran los informes técnicos de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y de la Dirección de



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 9108

Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, respectivamente.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

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 prospecto e información para el paciente presentados para la especialidad medicinal denominada PRIVIGEN / INMUNOGLOBULINA G HUMANA, Forma farmacéutica: SOLUCION PARA INFUSION, autorizada por el Certificado N° 56.480.

ARTÍCULO 2º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones, el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.480 en los términos de la Disposición N° 6077/97.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición, prospecto, información para el paciente y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-15833/15-3

DISPOSICION N° **9108**

mdg


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T. - 2 -



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición **9108** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.480 y de acuerdo a lo solicitado por la firma CSL BEHRING S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: PRIVIGEN / INMUNOGLOBULINA G HUMANA

Forma farmacéutica: SOLUCION PARA INFUSION

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7189/11

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

DATOS CARACTERÍSTICOS	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTO	ANEXO DE DISPOSICION ANMAT N° 3337/15	Original: Fojas 30-44 Duplicado: Fojas 45-59 Triplicado: Fojas 60-74 Se desglosan: Fojas 30-44
INFORMACION PARA EL PACIENTE		Original: Fojas 121-128 Duplicado: Fojas 129-136 Triplicado: Fojas 137-144 Se desglosan: Fojas 121-128

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





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma CSL BEHRING S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 56.480 en la Ciudad de Buenos Aires, a lasdel mes de.....

31 JUL. 2017

EXPEDIENTE N° 1-47-15833/15-3

DISPOSICION N°

9 1 0 8


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Proyecto de Prospecto
Privigen®
Inmunoglobulina Humana Normal



Industria Suiza

9 108

Venta bajo receta

Solución para infusión (10%)

Vía intravenosa únicamente

Composición

a. Principio activo

Inmunoglobulina humana para uso intravenoso (IgIV)*.

Proteína plasmática humana con al 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.

*Producido a partir del plasma de donantes humanos.

b. Excipientes

L-prolina, agua para inyectables.

Privigen contiene trazas de sodio (≤ 1 mmol/l).

Privigen no contiene conservantes.

Privigen no contiene estabilizadores de carbohidratos (por ejemplo, sacarosa, maltosa).

Forma farmacéutica y contenido de principio activo por unidad

Solución para infusión destinada al uso intravenoso.

1 ml de solución contiene: 100 mg de proteína plasmática humana con un contenido de IgG de al menos 98% (solución al 10%).

La solución es clara a ligeramente opalescente e incolora a amarilla clara. Privigen es isotónico, con una osmolalidad de 320 mOsmol/kg.

El valor del pH de la solución lista para usar es de 4,6 a 5,0 (4,8).

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 (IDP) tales como:
 - agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas
 - inmunodeficiencia común variable

Fernando Beraza
Director Técnico
M.N. 13081 M.P. 17.392

- 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.*



9108

Inmunomodulación

- *Púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI) en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas.*
- *Síndrome de Guillain-Barré*
- *Enfermedad de Kawasaki*
- *Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC).*

Alotrasplante de médula ósea

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Mecanismo de Acción // Farmacodinamia

El proceso de fabricación de Privigen incluye los siguientes pasos: precipitación con etanol de la fracción plasmática de la IgG, seguida de un fraccionamiento con ácido octanoico y una incubación a un pH 4. Los siguientes pasos de purificación incluyen una filtración profunda, una cromatografía y un paso de filtración que puede eliminar partículas hasta un tamaño de 20 nm.

Privigen contiene principalmente inmunoglobulina G (IgG) con un amplio espectro de anticuerpos funcionalmente intactos contra agentes infecciosos. Se mantienen las funciones del Fc y Fab de las moléculas de IgG. La capacidad de los fragmentos Fab para fijar antígenos se ha demostrado con métodos bioquímicos y biológicos. La función del Fc se comprobó con la activación del complemento y con la activación de los leucocitos mediada por el receptor Fc. La inhibición de la activación del complemento inducida por el complejo inmune («depuración» o «scavenging», una función antiinflamatoria de las IgIV) se mantiene en Privigen. Privigen no produce una activación no específica del sistema del complemento o de la precalicreína.

Privigen contiene los anticuerpos de inmunoglobulina G presentes en la población normal. Se prepara del plasma de 1000 donantes como mínimo. La distribución de subclases de IgG corresponde aproximadamente a la del plasma humano no procesado. En caso de niveles bajos de IgG, dosis suficientes de Privigen pueden restablecer valores normales.

El mecanismo de acción en otras indicaciones que la terapia de reemplazo no se ha aclarado completamente, pero incluye efectos inmunomoduladores.

Eficacia Clínica

La seguridad y la eficacia de Privigen se investigó en cinco estudios multicéntricos, prospectivos, abiertos y de un solo grupo que se realizaron en Europa (estudios PTI, IDP y PDIC) y en Estados Unidos (estudio IDP). También se recopilaron otros datos sobre la seguridad y la eficacia en un estudio de extensión multicéntrico, prospectivo, abierto y de un solo grupo que se llevó a cabo en pacientes de los Estados Unidos con inmunodeficiencia primaria.

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

En el estudio pivotal, 80 pacientes de edades comprendidas entre 3 y 69 años con IDP recibieron una infusión de Privigen a una dosis media de entre 200 y 888 mg/kg de peso corporal cada 3 a 4 semanas durante un período máximo de un año. Con este tratamiento se alcanzaron concentraciones mínimas constantes de IgG durante todo el período de tratamiento, y las concentraciones medias oscilaron entre 8.84 g/l a 10.27 g/l. La incidencia de infecciones bacterianas graves agudas fue de 0.08 por paciente por año (el límite máximo de confianza del 97.5% fue de 0.182).

Al igual que sucedió en el estudio fundamental, las dosis de Privigen se administraron en el estudio de extensión IDP a un total de 55 pacientes (de los cuales 45 ya habían sido tratados en el estudio fundamental y 10 eran pacientes recién reclutados). Los resultados del estudio fundamental se confirmaron para las concentraciones medias de IgG (entre 9.31 g/l a 11.15 g/l) y para el índice de infecciones bacterianas graves agudas (0.018 por paciente por año con un intervalo máximo de confianza del 97.5% de 0.098).

Un total de 57 pacientes de edades comprendidas entre 15 y 69 años con PTI crónica participaron en el estudio PTI. Su recuento inicial de plaquetas era de $20 \times 10^9/l$. Después de la administración de Privigen a una dosis de 1 g/kg de peso corporal durante dos días consecutivos, el recuento de plaquetas aumentó a al menos $50 \times 10^9/l$ en los 7 días siguientes a la primera infusión en el 80,7% de los pacientes. En el 43% de los pacientes, este aumento se produjo después de un solo día, antes de la segunda infusión. El tiempo medio que transcurrió hasta alcanzar este recuento de plaquetas fue de 2.5 días. En los pacientes que respondieron al tratamiento, el recuento de plaquetas se mantuvo en un valor igual o superior a $50 \times 10^9/l$ durante un período medio de 15.4 días.

En el segundo estudio de PTI en pacientes de entre 18 y 65 años de edad, en 42 sujetos (74%) el recuento de plaquetas aumentó al menos una vez hasta $\geq 50 \times 10^9/l$ durante los 6 días posteriores a la primera infusión, lo que se situó completamente dentro del intervalo esperado y fue similar a las tasas de respuesta observadas con otras IgIV para esta indicación (70%). Una segunda dosis en sujetos con recuentos de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$ tras la primera dosis proporcionó un beneficio adicional relevante en términos de aumentos mayores y más duraderos en cuanto al recuento de plaquetas en comparación con una dosis única.

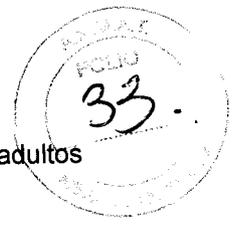
En sujetos con recuentos de plaquetas $< 50 \times 10^9/l$ el día 3 que recibieron la segunda infusión obligatoria, el valor más bajo de la mediana del recuento de plaquetas ($8.0 \times 10^9/l$) se observó ya al inicio. En este grupo, tan solo se observó una respuesta plaquetaria en el 30% de los sujetos tras la segunda dosis obligatoria. Por lo tanto, resultó más difícil aumentar el recuento de plaquetas con una infusión en estos sujetos.

En el segundo estudio de PDIC, el estudio PRIMA, un estudio multicéntrico de diseño abierto (estudio sobre el impacto de Privigen en la movilidad y la autonomía), los pacientes con PDIC (que habían recibido IgIV con anterioridad o no) fueron tratados con una dosis inicial de Privigen de 2 g/kg de peso corporal administrados durante un periodo de 2 a 5 días, seguida de 6 dosis de mantenimiento de 1 g/kg de peso corporal durante 1-2 días cada tres semanas. Pacientes tratados previamente fueron retirados de la IgIV antes del tratamiento con Privigen hasta que el agravamiento de los síntomas clínicos fue confirmado en base a la escala CYTNI (Causa y tratamiento de Neuropatía Inflamatoria). En la escala ajustada de 10 puntos INCAT (causa y tratamiento de la neuropatía inflamatoria) se observó una mejora de al menos 1 punto desde los valores iniciales hasta la semana de tratamiento 25 en 17 de los 28 pacientes. El índice de respuesta INCAT fue del 60.7% (intervalo de confianza del 95% [42.41, 76.4]). 9 pacientes respondieron después de recibir la dosis de inducción inicial y 16 pacientes respondieron en la semana 10.

Población pediátrica

ML

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



No se observaron diferencias en las propiedades farmacodinámicas entre los pacientes adultos y pediátricos que participaron en el estudio.

Farmacocinética

9108

Privigen está biodisponible inmediata y completamente en la circulación del receptor después de la administración intravenosa. Se distribuye de forma relativamente rápida entre el plasma y el líquido extravascular, y el equilibrio entre los compartimentos intravascular y extravascular se alcanza después de aproximadamente tres a cinco días.

Los parámetros farmacocinéticos de Privigen se determinaron en los dos estudios clínicos en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia primaria. 25 pacientes (de edades comprendidas entre 13 a 69 años) del estudio fundamental y 13 pacientes (de edades comprendidas entre 9 a 59 años) en una extensión de este estudio participaron en la evaluación farmacocinética (ver la tabla siguiente).

Parámetros farmacocinéticos de Privigen en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia primaria

Parámetro	Estudio fundamental (N=25) Media (intervalo)	Estudio de extensión (N=13) Media (intervalo)
C _{max} (concentración pico) en g/l	23.4 (10.4-34.6)	26.3 (20.9-32.9)
C _{min} (concentración mínima) 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 vida media mediana de Privigen en pacientes con una inmunodeficiencia primaria fue de 36.6 días y, en la extensión de este estudio, de 31.1 días. La vida media puede variar de un paciente a otro.

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

Población pediátrica

No se observaron diferencias en los parámetros farmacocinéticos entre los pacientes adultos y pediátricos del estudio de IDP. No se dispone de datos sobre las propiedades farmacocinéticas en pacientes pediátricos con PDIC.

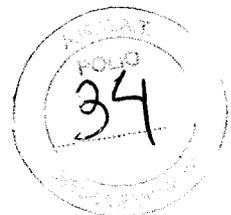
Datos preclínicos

La seguridad de Privigen se ha investigado en diversos estudios preclínicos, con una referencia particular al excipiente L-prolina. La L-prolina es un aminoácido fisiológico no esencial. Los estudios realizados con ratas a las que se les administraron dosis diarias de L-prolina de 1450 mg/kg de peso corporal no mostraron indicios de teratogenicidad o embriotoxicidad. Los estudios de genotoxicidad de la L-prolina no mostraron ningún resultado patológico.

Algunos estudios publicados relativos a la hiperprolinemia han demostrado que altas dosis a largo plazo de L-prolina tienen efectos en el desarrollo del cerebro de ratas muy jóvenes. No obstante, en estudios en los que la dosis se diseñó para reflejar las indicaciones clínicas de Privigen, no se observaron efectos en el desarrollo del cerebro. Otros estudios farmacológicos de seguridad de la L-prolina en ratas adultas y jóvenes no mostraron trastornos del comportamiento.

PK

Fernando Beraza
 Director Técnico
 M.N. 13061 M.P. 17.392



Las inmunoglobulinas son componentes naturales del cuerpo humano. Los datos obtenidos en la experimentación con animales sobre toxicidad aguda y crónica y toxicidad embrionofetal de las inmunoglobulinas no son concluyentes teniendo en cuenta las interacciones entre las inmunoglobulinas de especies heterogéneas y la inducción de anticuerpos a proteínas heterólogas. En estudios de tolerabilidad local realizados con conejos en los que Privigen se administró por vía intravenosa, paravenosa, intraarterial y subcutánea, el producto se toleró bien.

9 108

Posología / Administración

Dosis

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación. En terapia de reemplazo se puede necesitar individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de la farmacocinética y respuesta clínica. Los siguientes regímenes de dosificación se dan como guía.

Terapia de reemplazo en síndromes de inmunodeficiencia primaria

El régimen de dosificación deberá alcanzar un nivel mínimo de IgG (medido antes de la siguiente infusión) de al menos 4 a 6 g/l. Se requiere de 3 a 6 meses después del inicio de la terapia para que el equilibrio ocurra. La dosis de inicio recomendada es 0.4 a 0.8 g/kg de peso corporal (pc), seguida de por al menos 0.2 g/kg pc cada 3-4 semanas.

La dosis requerida para alcanzar un nivel mínimo de 5 a 6 g/l es del orden de 0.2 a 0.8 g/kg pc/mes. El intervalo de dosis cuando el estado estacionario ha sido alcanzado varía de 3 a 4 semanas. Los niveles mínimos deberán medirse a fin de ajustar la dosis e intervalo de dosis.

Terapia de reemplazo en mieloma o en leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave 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 pc cada 3 a 4 semanas.

Púrpura trombocitopénica inmunológica

Para el tratamiento de un episodio agudo, 0.8 a 1 g/kg pc en el día uno, que se puede repetir una vez dentro de los 3 días o, 0.4 g/kg pc diariamente por 2 a 5 días. El tratamiento se puede repetir si ocurre una recaída.

Síndrome de Guillain-Barré

0.4 g/kg pc/día durante 5 días. La experiencia en niños es limitada.

Enfermedad de Kawasaki

Deben administrarse de 1.6 a 2.0 g/kg pc en dosis divididas por 2 a 5 días, o 2.0 g/kg pc como dosis única. Los pacientes deberán recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)

La dosis inicial recomendada es de 2 g/kg de peso corporal durante un periodo de 2 a 5 días consecutivos, seguidos de dosis de mantenimiento de 1 g/kg de peso corporal durante 1 o 2 días consecutivos cada 3 semanas.

El tratamiento 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 de dosificación son para ajustarse de acuerdo con el curso individual de la enfermedad.

Alotrasplante de médula ósea

Fernando Beraza
Director Técnico
M.N. 13021 M.P. 17.392

El tratamiento con inmunoglobulina humana puede emplearse como parte del régimen de acondicionamiento y después del trasplante. Para el tratamiento de infecciones y para la prevención de la reacción del injerto contra el huésped, la dosificación debe ajustarse individualmente.

Habitualmente, la dosis inicial es de 0.5 g/kg pc/semana, comenzando siete días antes del trasplante. El tratamiento se continúa hasta 3 meses después del trasplante. En caso de persistir el déficit de producción de anticuerpos se recomienda una dosis de 0.5 g/kg pc/mes hasta que los niveles de anticuerpos de IgG regresen a la normalidad.



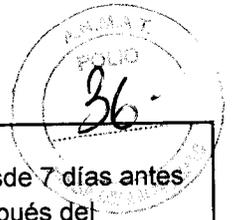
9108

Las recomendaciones de dosis se resumen en la siguiente tabla:

Indicaciones	Dosis	Intervalos entre inyecciones
<u>Terapia de reemplazo en</u> <i>síndromes de inmunodeficiencia primaria</i>	dosis inicial: 0.4–0.8 g/kg pc	cada 3–4 semanas para alcanzar concentraciones mínimas de IgG de por lo menos 5–6 g/l
<i>síndromes de inmunodeficiencia secundaria</i>	después: 0.2–0.8 g/kg pc	cada 3–4 semanas para alcanzar concentraciones mínimas de IgG de por lo menos 4–6 g/l
<i>niños con infección de VIH congénita e infecciones recurrentes</i>	0.2–0.4 g/kg pc	cada 3–4 semanas
<u>Inmunomodulación</u> <i>púrpura trombocitopénica inmunológica</i>	0.8 -1 g/kg pc o 0.4 g/kg pc/día	el primer día; la terapia se puede repetir una vez en el término de 3 días durante 2–5 días
<i>síndrome de Guillain-Barré</i>	0.4 g/kg pc /día	durante 5 días
<i>enfermedad de Kawasaki</i>	1.6-2 g/kg pc o 2 g/kg pc	distribuido en varias dosis durante 2-5 días, en combinación con ácido acetilsalicílico como dosis única en combinación con ácido acetilsalicílico
<i>Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)</i>	dosis inicial: 2 g/kg pc dosis de mantenimiento: 1 g/kg pc	en dosis divididas durante 2-5 días de cada 3 semanas durante 1-2 días

NR

Fernando Beraza
Director Técnico
M.N. 12031 M.P. 17.392



<u>Alotrasplante de médula ósea</u> – <i>tratamiento de infecciones y prevención de la reacción del injerto contra el huésped</i>	0.5 g/kg pc	semanalmente, desde 7 días antes hasta 3 meses después del trasplante
– <i>déficit persistente de producción de anticuerpos</i>	0.5 g/kg pc	mensualmente hasta la normalización del nivel de anticuerpos

9108

pc = peso corporal

Uso del producto en niños

En el estudio fundamental de fase III que se realizó en pacientes con enfermedades de inmunodeficiencia primaria (n=80), se trató a 19 pacientes de entre 3 y 11 años de edad y a 15 pacientes de entre 12 y 18 años de edad. En un estudio de extensión realizado en pacientes con enfermedades de inmunodeficiencia primaria (n=55), se trató a 13 pacientes de edades comprendidas entre 3 y 11 años y a 11 pacientes de edades comprendidas entre 12 y 18 años. En un estudio clínico con 57 pacientes con púrpura trombocitopénica inmunológica crónica, se trató a 2 pacientes pediátricos (de 15 y 16 años de edad). No se necesitó ajuste de dosis para niños en ninguno de estos tres estudios. Los reportes de la literatura indican que las inmunoglobulinas intravenosas son eficaces en niños con PDIC. Sin embargo, no hay datos disponibles acerca de Privigen al respecto.

Método de administración

Privigen debe infundirse por vía intravenosa.

Velocidad de infusión

Se debe infundir con una velocidad de infusión inicial de 0.3 ml/kg pc/hr (durante aprox. 30 minutos). Si se tolera bien, la velocidad de infusión puede aumentarse gradualmente hasta 4.8 ml/kg pc/hr. En pacientes con síndrome de inmunodeficiencia que han tolerado bien la terapia de sustitución con Privigen, se puede aumentar gradualmente la velocidad de infusión hasta un valor máximo de 7.2 ml/kg pc/hr.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o al excipiente (véase la sección "Composición").
Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas, particularmente en casos muy raros de deficiencia de IgA donde el paciente presenta anticuerpos contra la IgA.
Hiperprolinemia. Hiperprolonemia es una enfermedad muy rara, la cual afecta solamente a unas cuantas familias a nivel mundial.

Advertencias y precauciones

Determinados efectos secundarios graves pueden estar relacionados con la velocidad de infusión. La velocidad de infusión recomendada se da en la sección «Posología/Administración: *Método de administración*», y debe seguirse estrictamente. Los pacientes deben ser observados y cuidadosamente monitoreados respecto a la aparición de síntomas de cualquier tipo durante el periodo de infusión y a partir de entonces.

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



Determinadas reacciones adversas pueden aparecer más frecuentemente:

- en caso de alta velocidad de infusión,
- en pacientes con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia con o sin deficiencia de IgA,
- en pacientes tratados por primera vez con inmunoglobulina humana normal, o en caso raros, por cambio de otro producto de inmunoglobulina humana normal, o por reinicio del tratamiento después de un descanso prolongado.

9108

A menudo es posible evitar complicaciones potenciales si se garantiza que:

- los pacientes no son hipersensibles a la inmunoglobulina humana normal, mediante una infusión inicial lenta del producto (0.3 ml/kg pc/hr);
- a lo largo de la infusión los pacientes son monitoreados cuidadosamente respecto a la aparición de síntomas de cualquier tipo. Especialmente en pacientes que reciben por primera vez inmunoglobulina humana normal, o son transferidos de otro producto a base de inmunoglobulina, o al reinicio del tratamiento después de un descanso prolongado, se debe realizar un monitoreo durante la primera infusión y una hora después, a fin de detectar posibles efectos adversos. Todos los demás pacientes deben ser observados como mínimo durante 20 minutos después de la administración.

Si se presenta una reacción adversa se debe reducir la velocidad de infusión o interrumpirla completamente. El tratamiento necesario depende de la naturaleza y gravedad de la reacción adversa.

Si ocurren síntomas de *shock*, se deberá implementar el tratamiento médico estándar.

Las dosis más altas pueden estar asociadas con un aumento en la tasa de eventos adversos. Por lo tanto debe buscarse por paciente individual la dosis efectiva más baja y establecer cuidadosamente la rutina de monitoreo.

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

Hipersensibilidad

Son raras las reacciones de hipersensibilidad genuinas. Pueden ocurrir en los casos muy raros de deficiencia de IgA con anticuerpos anti-IgA. La IgIV no está indicada para pacientes con deficiencia selectiva de IgA donde esta es la única anomalía preocupante.

Raras veces puede suceder que la inmunoglobulina humana normal cause un descenso de la presión sanguínea con una reacción anafiláctica, incluso en pacientes que habían tolerado anteriormente el tratamiento con inmunoglobulina humana normal.

Anemia hemolítica

Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos de grupos sanguíneos que podrían actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento *in vivo* de los glóbulos rojos (GR) con inmunoglobulina, lo que provocaría una reacción de antiglobulina directa positiva (prueba de Coombs) y, en raras ocasiones, hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse después del tratamiento con IgIV, debido a una mayor captación de GR.

Se han producido casos aislados de disfunción/insuficiencia renal relacionados con la hemólisis o de coagulación intravascular diseminada que en algunos casos han provocado la muerte.

Los siguientes factores de riesgo están asociados al desarrollo de hemólisis: altas dosis, independientemente de si se trata de una sola administración o de si se divide en varios días; y grupo sanguíneo A, B o AB (grupo sanguíneo distinto de O) y un estado inflamatorio subyacente. Como este evento fue reportado comúnmente en pacientes con grupo sanguíneo

Fernando Beza
Director Técnico
M.N. 13031 M.P. 18 (15)



A, B o AB (grupo sanguíneo distinto de 0) que reciben dosis altas para indicaciones distintas a una Inmudoficiencia Primaria (IDP), se recomienda una mayor vigilancia.

La hemólisis se ha descrito en raras ocasiones en pacientes que siguen una terapia de reemplazo para una inmunodeficiencia primaria.

Se debe controlar a los destinatarios de IgIV para ver si presentan signos y síntomas de hemólisis. Si se desarrollan signos y/o síntomas de hemólisis durante una infusión de IgIV, después de ésta, el médico encargado del tratamiento puede considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con IgIV (ver también la sección «Efectos indeseables»).

9108

Síndrome de meningitis aséptica

Se han descrito casos de aparición del síndrome de meningitis aséptica asociados al tratamiento con IgIV. No obstante, la suspensión de dicho tratamiento ha dado lugar a la remisión de dicho síndrome en el plazo de unos días sin dejar secuelas. El síndrome suele comenzar entre varias horas y 2 días después del tratamiento con IgIV. Los estudios del líquido cefalorraquídeo dan con frecuencia resultados positivos de pleocitosis hasta varios miles de células por mm^3 , predominantemente de la serie granulocítica, y niveles elevados de proteínas hasta varios cientos de mg/dl.

El síndrome de meningitis aséptica se da con mayor frecuencia en asociación con un tratamiento de altas dosis de IgIV (2 g/kg).

Tromboembolismo

Hay evidencia clínica de una relación entre la administración de IgIV y eventos tromboembólicos tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral (incluida la apoplejía), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. Estos se deben probablemente a un aumento relativo de la viscosidad sanguínea cuando se usan inmunoglobulinas. Por lo tanto se recomienda actuar con especial precaución al recetar e infundir inmunoglobulina intravenosa a pacientes con sobrepeso y pacientes con factores de riesgo preexistentes para episodios tromboembólicos tales como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos, enfermedades trombofilias congénitas o adquiridas, inmovilización durante periodos prolongados, hipovolemia grave, enfermedades que aumentan la viscosidad de la sangre.

En pacientes con riesgo de reacciones tromboembólicas, la velocidad de la infusión y la potencia de la dosis de los productos de IgIV deberán ser lo más bajas que sea posible.

Insuficiencia renal aguda

En pacientes bajo terapia intravenosa con inmunoglobulina se han reportado casos de insuficiencia renal aguda. En la mayoría de los casos se identificaron factores de riesgo tales como una insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, medicación concomitante nefrotóxica o edad superior a 65 años.

En caso de trastorno de la función renal se debe considerar la suspensión de la IgIV.

Aunque los informes sobre trastornos de la función renal y la insuficiencia renal aguda se han relacionado con la administración de muchos productos de IgIV autorizados que contienen diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, la proporción de productos que contienen sacarosa como estabilizante fue desproporcionadamente alta. Por lo tanto, en pacientes con riesgo se debe ponderar el uso de preparados de IgIV exentos de sacarosa. Privigen no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda o reacciones tromboembólicas, la velocidad de infusión y dosificación de los productos de IgIV deberán ser lo más bajas posibles.

Lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (TRALI)

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

En casos muy raros, puede producirse un edema pulmonar no cardiogénico tras el tratamiento con productos a base de IgIV, incluido Privigen. La TRALI se caracteriza por dificultad respiratoria aguda, edema pulmonar, hipoxemia, función ventricular izquierda normal y fiebre. Por lo general, los síntomas se manifiestan a las 1-6 horas de haber administrado el tratamiento.

Supervise a los pacientes en busca de reacciones pulmonares adversas. Las TRALI pueden tratarse mediante oxígeno con un soporte ventilatorio adecuado.



9108

Sobre la seguridad respecto a agentes transmisibles

Privigen es fabricado de plasma humano. Entre las medidas habituales para prevenir infecciones que pudieran resultar de la utilización de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, se incluye la selección de los donadores, las pruebas realizadas en donaciones individuales y mezclas de plasmas para marcadores específicos de infección y la introducción de pasos eficaces de fabricación para la inactivación/remoción de virus (ver también la sección «Propiedades Farmacológicas»). Sin embargo, no puede excluirse completamente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano. Esto también es válido en el caso de cualquier virus desconocido o emergente y otros agentes patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus con envoltura, como el de la inmunodeficiencia humana (VIH), el de la hepatitis B (VHB) y el de la hepatitis C (VHC), y para los virus sin envoltura como el de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

La experiencia clínica demuestra que no hay transmisión de infecciones de hepatitis A o del parvovirus B19 por inmunoglobulinas, y además se asume que el contenido de anticuerpos representa una contribución importante a la seguridad viral.

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

Contenido de sodio

Privigen es, en esencia, un producto sin sodio (tiene un contenido bajo de sodio ≤ 1 mmol/l).

Población pediátrica

Aunque se disponen de datos limitados, se espera que apliquen las mismas advertencias, precauciones y factores de riesgo a la población pediátrica.

Interacciones

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulinas puede reducir la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados, como la vacuna antisarampión, antiparotiditis, antirubeola y antivariola, durante un periodo mínimo de 6 semanas y hasta 3 meses. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la administración de vacunas con virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, esta reducción de la eficacia puede persistir hasta un año. Por lo tanto, en los pacientes que reciban la vacuna antisarampión debe comprobarse la concentración de anticuerpos.

FM

Población pediátrica

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

Aunque los datos disponibles son limitados, se espera que se produzcan las mismas interacciones en la población pediátrica.



Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos ni con solución fisiológica. No obstante, se permite la dilución con una solución de glucosa al 5%.

9108

Otras advertencias

Influencia sobre métodos de diagnóstico

Después de la infusión de inmunoglobulinas, el incremento transitorio de los diferentes anticuerpos transmitidos pasivamente presentes en la sangre del paciente puede conducir a resultados de pruebas serológicas falsos positivos.

La transmisión pasiva de anticuerpos contra antígenos eritrocíticos, p.ej. A, B y D, puede llevar a resultados incorrectos en algunas pruebas serológicas de aloanticuerpos eritrocíticos (p.ej. la prueba de Coombs), determinaciones de cuenta de reticulocitos y la prueba de haptoglobina.

Sobre interacciones con vacunas atenuadas vivas, ver el apartado «Interacciones».

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No se dispone de datos clínicos controlados sobre la administración de Privigen a mujeres embarazadas, por lo cual en estos casos debe actuarse con precaución. Los productos de IgIV han mostrado que pueden atravesar la placenta, de forma creciente durante el tercer trimestre.

Sin embargo, la prolongada experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no son de esperar efectos perjudiciales sobre el curso del embarazo, ni sobre el feto o el recién nacido.

Estudios experimentales en animales realizados con el excipiente L-prolina no encontraron signos de toxicidad directa o indirecta con efectos sobre el embarazo así como el desarrollo embrionario y fetal.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos cuya entrada son las mucosas.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se esperan efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de conducir o utilizar máquinas puede verse alterada por algunas de las reacciones adversas que se asocian a Privigen. Los pacientes que presenten reacciones adversas durante el tratamiento deben esperar a que estas se resuelvan antes de conducir o utilizar máquinas.

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



Efectos indeseables

En la administración intravenosa de inmunoglobulina humana, incluido Privigen, pueden producirse ocasionalmente reacciones adversas como escalofríos, cefalea, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión arterial y lumbalgia moderada.

9108

Raramente, la inmunoglobulina humana puede causar reacciones de hipersensibilidad con descenso súbito de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad a la administración previa.

Con el uso de la inmunoglobulina humana incluido Privigen se han observado casos de meningitis aséptica reversible y casos raros de reacciones cutáneas transitorias.

Se han observado reacciones hemolíticas entre pacientes con los grupos sanguíneos A, B y AB (grupo sanguíneo distinto de 0). En raras ocasiones se podría desarrollar anemia hemolítica que precise transfusión tras el tratamiento con altas dosis de IgIV (ver también la sección «Advertencias y precauciones»).

Se ha observado un aumento de la concentración sérica de creatinina, insuficiencia renal aguda o ambas.

En muy raras ocasiones se han presentado lesiones pulmonares agudas asociadas con la transfusión y reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, apoplejía, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Lista tabulada de reacciones adversas

Cinco estudios clínicos se realizaron con Privigen: dos en pacientes con IDP, dos en pacientes con PTI y 1 en pacientes con PDIC respectivamente. En el estudio principal sobre la IDP, se incluyeron 80 pacientes, tratados con Privigen. De ellos, 72 completaron los 12 meses de tratamiento. En el estudio de extensión sobre la IDP, 55 pacientes fueron incluidos y tratados con Privigen. Los dos estudios de PTI contaron con la participación de 57 pacientes cada uno, mientras que en el estudio sobre PDIC participaron 28 pacientes.

Las principales Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) observadas en los cinco estudios clínicos fueron de leves a moderados en la naturaleza.

La siguiente tabla muestra un resumen de las reacciones adversas a los medicamentos descritas en los cinco estudios, categorizadas según la clasificación de órganos y sistemas y la frecuencia definidos en el MedDRA. La frecuencia de cada infusión se evaluó según las siguientes definiciones: Muy común ($\geq 1/10$), Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$). En el caso de las RAM espontáneas observadas tras la comercialización, la frecuencia se categoriza como desconocida.

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

Sistema MedDRA de clasificación de órganos y sistemas	Término preferido de MedDRA	Categoría de frecuencia RAM
Infecciones e infestaciones	Meningitis aséptica	Poco común

ML

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



Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, leucopenia, hemólisis (incluida la anemia hemolítica), anisocitosis (incluida la microcitosis).	Común
	Trombocitosis	Poco común
	Episodios tromboembólicos	Poco común
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Común
	Choque anafiláctico	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea (incluida la cefalea sinusal, las migrañas y las molestias en la cabeza)	Muy común
	Mareo (incluido el vértigo)	Común
	Somnolencia, temblores, disestesia	Poco común
Trastornos cardíacos	Palpitaciones (incluida la taquicardia)	Común
Trastornos vasculares	Hipertensión (incluido el aumento de la tensión arterial, la hipertensión posoperatoria y el aumento de la tensión arterial diastólica), rubefacción (incluido el sofoco, la hiperemia y los sudores nocturnos), hipotensión (incluida la disminución de la tensión arterial).	Común
	Trastorno vascular periférico (incluida la vasculitis)	Poco común
	Lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión	Desconocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (incluido el dolor torácico, las molestias en el pecho y la respiración dolorosa)	Común
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, diarrea	Muy común
	Dolor abdominal (incluido el dolor en la parte alta del abdomen, las molestias estomacales el dolor en la parte baja del abdomen y el dolor a la palpación)	Común
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia (incluido el aumento de la bilirrubina conjugada, el aumento de la bilirrubina sanguínea no conjugada y el aumento de la bilirrubina sanguínea)	Común
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastornos de la piel (incluido el exantema, el prurito y la urticaria)	Muy común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (incluidos los espasmos musculares, la rigidez musculoesquelética y el dolor musculoesquelético)	Común
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria (incluido el aumento de la creatinina sanguínea)	Poco común
	Insuficiencia renal aguda	Desconocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor (incluido el dolor de espalda, el dolor en las extremidades, la artralgia, el dolor de cuello y el dolor de cara), pirexia (incluidos los escalofríos, el aumento de la temperatura corporal y la hipertermia), enfermedad de tipo gripal (incluida la nasofaringitis, la gripe, el dolor faringolaríngeo, las ampollas orofaríngeas y la rigidez de garganta)	Muy común


 Fernando Beraza
 Director Técnico
 M.N. 13031 M.P. 17.392
 13 (15)



	Fatiga, astenia (incluida la debilidad muscular), dolor en el lugar de la inyección (infusión)	Común
Exploraciones complementarias	Prueba de Coombs directa positiva (resultado positivo en la prueba de Coombs) disminución de la hemoglobina (incluida la disminución del hematocrito y la disminución de la haptoglobina), incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la deshidrogenasa láctica sanguínea e incremento de la aspartato aminotransferasa	Poco común

9108

Por seguridad con respecto a los agentes transmisibles, ver la sección «Advertencias y precauciones».

Población pediátrica

En estudios clínicos de Privigen con pacientes pediátricos, la frecuencia, naturaleza y gravedad de las reacciones adversas no difirió entre los niños y los adultos. En informes de poscomercialización se observa que la proporción de los casos de hemólisis para todos los informes de casos que tienen lugar en los niños, es ligeramente superior que en los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante que se notifiquen las sospechas de reacciones adversas tras la autorización de un medicamento. Esto permite realizar un seguimiento continuado de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales sanitarios que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa.

Sobredosis

Una sobredosis puede causar sobrecarga hídrica e hiperviscosidad, sobre todo en los pacientes en riesgo, incluidos los de edad avanzada o los 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.

Estabilidad y condiciones especiales de conservación

Privigen es estable hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del vial y en la caja exterior. No almacenar por encima de 25 °C. No congelar. Manténgalos fuera del alcance de los niños.

Mantener el frasco ampolla en el cartón exterior a fin de protegerlo de la luz.

Estabilidad del producto después de abrir:

Privigen está destinado para uso único. Debido a que la solución no contiene conservadores, una vez abierto Privigen debe utilizarse/infundirse inmediatamente.

Instrucciones para su uso y manejo

Privigen es una solución lista para usarse. El medicamento debe estar a temperatura ambiente o corporal antes de su uso. Para la administración de Privigen debe utilizarse una línea de

ml

Fernando Beraza
Director Técnico
M.N. 13081 M.P. 17.392
14 (15)



infusión con salida y filtro integrado. El tapón del frasco ampolla debe perforarse siempre en su centro, dentro del área marcada.

Si se desea diluir, deberá usarse una solución de glucosa al 5%. Para obtener una solución de inmunoglobulina de 50 mg/ml (5%), se deben diluir 100 mg/ml (10%) de Privigen con un volumen igual de solución de glucosa al 5%. Se debe observar estrictamente una técnica aséptica durante la dilución de Privigen.

Privigen no debe mezclarse con solución salina fisiológica, sin embargo está permitido enjuagar los tubos de infusión con solución salina fisiológica después de utilizarse.

La solución debe ser clara o ligeramente opalescente. No usar soluciones que estén turbias o que tienen partículas.

Deberá eliminarse cualquier producto no usado o material residual de conformidad con los requerimientos 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

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: Noviembre 2015

ma

Fernando Beraza
Director Técnico
M.N. 13021 M.P. 17.392



9108

PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Privigen® 100mg/ml (10%) Solución para perfusión
Inmunoglobulina Humana normal (IgIV)
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Lea todo el prospecto Información para el paciente detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para su salud.

- Conserve este prospecto Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto Información para el paciente

1. Qué es Privigen y para qué se utiliza.
2. Qué necesita saber antes de que se le administre Privigen.
3. Cómo usar Privigen.
4. Posibles efectos adversos.
5. Como conservar Privigen.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. QUÉ ES PRIVIGEN Y PARA QUE SE UTILIZA

Qué es Privigen

Privigen pertenece a la clase de medicamentos llamados inmunoglobulinas humanas normales. Las inmunoglobulinas también se conocen como anticuerpos y son proteínas sanguíneas que ayudan al cuerpo a combatir las infecciones.

Cómo actúa Privigen

Privigen contiene inmunoglobulinas que se han preparado a partir de sangre de personas sanas. El medicamento funciona exactamente del mismo modo que las inmunoglobulinas presentes de forma natural en la sangre humana.

Para qué se utiliza Privigen

Privigen se emplea para el tratamiento de adultos y niños (0-18 años) en las siguientes situaciones:

A) para aumentar los niveles de inmunoglobulina anormalmente bajos de la sangre hasta valores normales (tratamiento reconstitutivo). Hay cinco grupos:

1. Pacientes que han nacido con una capacidad reducida o una incapacidad para producir


MARÍA SILVINA LÁZZARI
Directora Técnica
Apoderada
CSL BEHRING S.A.

inmunoglobulinas (inmunodeficiencias primarias o IDP).

2. Pacientes con cáncer de la sangre (leucemia linfocítica crónica que tienen bajos niveles de inmunoglobulinas en la sangre (hipogammaglobulinemia) y desarrollan infecciones recurrentes y en los que el tratamiento con antibióticos preventivos ha fracasado.
3. Pacientes con cáncer de médula ósea (mieloma múltiple) que tienen bajos niveles de inmunoglobulinas en la sangre y desarrollan infecciones recurrentes, si no se logra una respuesta inmunitaria después de la vacunación frente a ciertas bacterias (neumococos).
4. Pacientes que tienen bajos niveles de inmunoglobulinas en la sangre después de un trasplante de células madre de otra persona.
5. Pacientes con SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) congénito e infecciones recurrentes.

B) para tratar algunos trastornos inflamatorios (inmunomodulación). Hay 4 grupos:

1. Pacientes que no tienen una cantidad suficiente de plaquetas en la sangre (Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)), y que tienen riesgo de hemorragia o que serán intervenidos quirúrgicamente próximamente.
2. Pacientes con síndrome de Guillain-Barré. Esta es una enfermedad aguda que se caracteriza por una inflamación de los nervios periféricos que causa debilidad muscular grave, principalmente en las extremidades inferiores y superiores.
3. Pacientes con enfermedad de Kawasaki. Esta es una enfermedad aguda que afecta principalmente a los niños de corta edad y se caracteriza por una inflamación de los vasos sanguíneos de todo el organismo.
4. Pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC). Esta es una enfermedad crónica caracterizada por una inflamación de los nervios periféricos que provoca debilidad muscular e insensibilidad, sobre todo en las piernas y en las extremidades superiores.

2. QUE NECESITA SABER ANTES DE USAR PRIVIGEN

Lea esta sección detenidamente. La información ofrecida debe ser considerada tanto por usted y por su médico antes de que se le administre este medicamento.

No use Privigen

- si usted es alérgico a las inmunoglobulinas humanas, o la prolina.
- si ha desarrollado anticuerpos contra las inmunoglobulinas del tipo IgA en su sangre.
- si usted padece hiperprolinemia (un trastorno genético que provoca altos niveles del aminoácido prolina en la sangre). Este es un trastorno extremadamente infrecuente. En todo el mundo sólo se conocen unas cuantas familias con esta enfermedad.

Precauciones y Advertencias

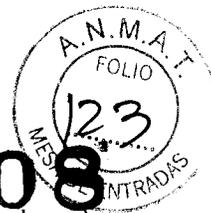
¿Qué circunstancias aumentan el riesgo de presentar reacciones adversas?

Informe a su médico o profesional de la salud antes del tratamiento si alguna de las siguientes circunstancias citadas se le aplica a usted:

- Recibe este medicamento en altas dosis en 1 o varios días y tiene un grupo sanguíneo A, B o AB o tiene alguna enfermedad inflamatoria subyacente. En estas circunstancias se ha descrito con frecuencia que las inmunoglobulinas aumentan el riesgo de destrucción de los glóbulos rojos (hemólisis).
- Tiene exceso de peso, tiene edad avanzada, sufre diabetes, ha estado en cama un tiempo prolongado, tiene la tensión arterial elevada, su volumen sanguíneo es bajo



MARÍA SILVINA LÁZZARI
Directora Técnica
Apoderada
CSL BEHRING S.A.



9108

(hipovolemia), tiene problemas con los vasos sanguíneos (enfermedades vasculares), tiene un aumento de la tendencia a la coagulación sanguínea (trombofilia o episodios trombóticos), sufre una enfermedad o un trastorno que hace que su sangre sea más densa (hiperviscosidad sanguínea).

En estas circunstancias, las inmunoglobulinas pueden aumentar el riesgo de sufrir un ataque al corazón (infarto cardíaco), accidente cerebrovascular, coágulos sanguíneos en el pulmón (embolia pulmonar) o bloqueo de un vaso sanguíneo de la pierna, aunque en muy raras ocasiones.

- Es usted diabético. Aunque Privigen no contiene azúcar, puede diluirse con una solución de azúcar especial (5% de glucosa), lo que puede afectar a los niveles de azúcar en la sangre del paciente.
- Tiene o ha tenido problemas previos con los riñones o toma medicamentos que pueden dañar sus riñones (medicamentos nefrotóxicos).

En estas circunstancias, las inmunoglobulinas pueden aumentar el riesgo de que se produzca una rápida pérdida de la función renal (insuficiencia renal aguda) grave, aunque solo en muy raras ocasiones. La pérdida de la función renal con desenlace mortal ha tenido lugar en casos aislados relacionados con la hemodiálisis.

¿Qué tipo de supervisión se requiere durante la perfusión?

Para su seguridad personal, el tratamiento con Privigen se hará bajo la supervisión de su médico o profesional de la salud. Se lo observará durante toda la perfusión y por lo menos durante 20 minutos después de su finalización. En algunos casos, pueden ser necesarias precauciones especiales. Algunos ejemplos de estas circunstancias son las siguientes:

- usted recibe Privigen a una velocidad de perfusión elevada o bien si
- está recibiendo Privigen por primera vez o después de una interrupción prolongada del tratamiento (por ejemplo, varios meses).

En estos casos, se lo observará minuciosamente durante toda la perfusión y por lo menos durante una hora después de su finalización.

¿Cuándo puede ser necesario ralentizar o detener la perfusión?

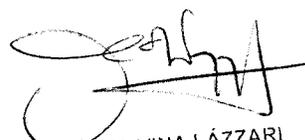
- Usted puede ser alérgico (hipersensible) a las inmunoglobulinas sin saberlo.

No obstante, las reacciones alérgicas reales son muy raras. Estas pueden ocurrir aunque usted haya recibido anteriormente inmunoglobulinas humanas y las haya tolerado bien.

Esto puede ocurrir sobre todo si ha desarrollado anticuerpos contra las inmunoglobulinas del tipo IgA. En estos casos muy infrecuentes, pueden producirse reacciones alérgicas, como una disminución repentina de la tensión arterial o shock (ver también "Posibles efectos adversos").

- En casos muy raros, puede ocurrir una lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI) después de administrar inmunoglobulinas, incluyendo Privigen. Esto dará lugar a la acumulación de líquido en los espacios de aire de los pulmones (edema pulmonar no cardiogénico) no relacionado con el corazón. Usted reconocerá TRALI por una severa dificultad para respirar (dificultad respiratoria), nivel de oxígeno anormalmente bajo en la sangre (hipoxemia), función normal de corazón (la función ventricular izquierda) y el aumento de la temperatura corporal (fiebre). Los síntomas aparecen generalmente dentro de 1 a 6 horas después de recibir el tratamiento.

Informe a su médico o profesional de la salud inmediatamente si usted nota estas reacciones durante la perfusión de Privigen. Él o ella decidirán si se debe disminuir la velocidad de perfusión o detener la perfusión por completo.


MARÍA SILVINA LÁZZARI
Directora Técnica
Apoderada
CSL BEHRING S.A.



9 1 0 8

Análisis de sangre

Informe a su médico sobre su tratamiento con Privigen antes de efectuarse un análisis de sangre.

Después de recibir Privigen, los resultados de ciertos análisis de sangre (análisis serológicos) pueden estar alterados durante algún tiempo.

Información sobre la seguridad respecto a las infecciones

Privigen se elabora a partir de plasma de sangre humana (esta es la parte líquida de la sangre). Cuando los medicamentos se fabrican a partir de la sangre o el plasma humano, se ponen en práctica ciertas medidas para evitar la transmisión de infecciones a los pacientes. Estas medidas son las siguientes:

- selección meticulosa de los donantes de sangre o plasma para comprobar que se excluya a los que tienen riesgo de transmitir infecciones,
- examen de cada donación y de las mezclas de plasmas para comprobar la ausencia de signos de virus o infecciones.
- la inclusión de pasos en el procesamiento de la sangre o del plasma que pueden desactivar o eliminar los virus.

A pesar de estas medidas, al administrar medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmitir una infección. Esto también es cierto en el caso de cualquier virus desconocido o emergente, o de cualquier otro tipo de infección.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus con envoltura, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C, y para los virus sin envoltura, como el virus de la hepatitis A y el parvovirus B19.

Las inmunoglobulinas no se han asociado a infecciones por el virus de la hepatitis A ni por el parvovirus B19, posiblemente debido a que los anticuerpos contra estas infecciones, que están contenidos en el producto, son protectores.

- Se recomienda encarecidamente que, cada vez que a usted se le administre una dosis de Privigen, se tome nota del nombre y del número de lote del producto, a fin de mantener un registro de los lotes usados.

Uso de Privigen y otros medicamentos

Informe a su médico o profesional de la salud si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Vacunaciones

Antes de vacunarse informe al médico que se la haya indicado acerca de su tratamiento con Privigen.

Después de recibir Privigen, la eficacia de algunas vacunas puede estar disminuida. Las vacunas afectadas son las vacunas con virus vivos y atenuados, como la antisarampión, antiparotiditis, antirubeola y contra la varicela. Estas vacunaciones deben posponerse hasta por lo menos tres meses después de la última perfusión de Privigen. En el caso de la vacuna antisarampión, esta alteración puede persistir hasta un año. Por lo tanto, el médico que le indica la vacuna debe comprobar la eficacia de la vacunación antisarampión.

Embarazo y lactancia


MARÍA SILVINA LAZZARI
Directora Técnica
Apoderada
CSL BEHRING S.A.

9 108



Si está embarazada, planea quedarse embarazada o está dando el pecho, informe a su médico o profesional de la salud. Su médico decidirá si usted puede recibir Privigen durante el embarazo o mientras esté dando el pecho.

Sin embargo, en las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia se han empleado medicamentos que contienen anticuerpos. La experiencia clínica a largo plazo ha demostrado que no deben esperarse efectos perjudiciales durante el curso del embarazo ni sobre el recién nacido.

Si usted recibe Privigen mientras está dando el pecho, los anticuerpos presentes en este medicamento también se encontrarán en la leche materna. Por lo tanto, su bebé también puede recibir los anticuerpos protectores.

Conducir vehículos y usar máquinas

Durante el tratamiento con Privigen los pacientes pueden experimentar efectos, tales como mareo o náuseas que pueden afectar a la capacidad para conducir y usar máquinas. Si esto ocurre, no debe conducir o usar máquinas hasta que los efectos hayan desaparecido.

Privigen contiene prolina

No debe tomarlo si sufre de hiperprolinemia (ver también "Qué necesita saber antes de que se le administre Privigen").

- Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento.

3. CÓMO USAR PRIVIGEN

Privigen está indicado únicamente para la perfusión en una vena (perfusión intravenosa).

Es administrado generalmente por su médico o profesional de la salud.

Su médico calculará la dosis correcta que le corresponde teniendo en cuenta su peso, las circunstancias específicas enumeradas en "Precauciones y Advertencias" y la respuesta al tratamiento.

El cálculo de la dosis para los niños y pacientes jóvenes no es diferente del de los adultos. Al comienzo de la perfusión, usted recibirá Privigen a una velocidad de perfusión lenta. Si usted tolera esto bien, su médico puede aumentar gradualmente la velocidad de perfusión.

Si usa más PRIVIGEN del que debe

Es improbable que se produzca una sobredosis, puesto que Privigen se administra generalmente solo bajo supervisión médica. Si, a pesar de ello, usted recibe más Privigen del que debiera, su sangre puede espesarse demasiado (se vuelve más densa). Esto puede ocurrir sobre todo si usted es un paciente en riesgo, por ejemplo, si usted tiene edad avanzada o si padece una enfermedad renal.

Ante la eventualidad de una sobredosis, 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.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los posibles efectos adversos pueden reducirse o incluso evitarse si Privigen se administra a una velocidad de perfusión lenta. Tales efectos adversos pueden producirse incluso si ha recibido anteriormente inmunoglobulinas humanas y las ha tolerado bien.

En casos muy infrecuentes y aislados, se han descrito las siguientes reacciones adversas con preparaciones de inmunoglobulina:


5 (8)
MARÍA SILVANA LAZZARI
Directora Técnica
Apoderada
CSL BEHRING S.A.

ML

9108



- reacciones de hipersensibilidad grave, como un descenso repentino de la tensión arterial o un shock anafiláctico (por ejemplo, puede sentirse aturdido, mareado, sufrir desvanecimientos mientras está de pie, sentir frío en las manos y los pies, percibir un latido anómalo del corazón o dolor en el pecho o tener visión borrosa), incluso si usted no ha mostrado hipersensibilidad en perfusiones anteriores,

Informe de inmediato a su médico o profesional de la salud si nota tales síntomas durante la perfusión de Privigen. Éste decidirá si es preciso disminuir la velocidad de la perfusión o si detenerla por completo.

- formación de coágulos de sangre que pueden arrastrarse en la circulación sanguínea (reacciones tromboembólicas) y que pueden producir, por ejemplo: infarto de miocardio (por ejemplo, cuando tiene un dolor repentino en el pecho o le falta la respiración), accidente cerebrovascular (por ejemplo, cuando tiene un episodio repentino de debilidad muscular, tiene pérdida de sensaciones o del equilibrio, pierde el estado de alerta o tiene dificultades para hablar), coágulos sanguíneos en las arterias de los pulmones (por ejemplo, cuando tiene dolor en el pecho, dificultad para respirar o tose sangre), trombosis venosa profunda (por ejemplo, cuando tiene enrojecimiento, sensación de calor, dolor con la exploración o tiene una inflamación en una o ambas piernas),
- dolor en el pecho, molestias en el pecho, respiración dolorosa causada por lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI)

Informe de inmediato a su médico o a su profesional de la salud si presenta alguno de los síntomas mencionados anteriormente. Cualquiera que experimente tales síntomas debe ser trasladado de inmediato al área de urgencias de un hospital para realizar la evaluación correspondiente y aplicar el tratamiento adecuado.

- meningitis no infecciosa temporal (meningitis aséptica reversible)

Informe de inmediato a su médico o a su profesional de la salud si tiene rigidez en el cuello junto con uno o más de los siguientes síntomas: fiebre, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, sensibilidad anormal a la luz o trastornos mentales.

- aumento de la concentración de creatinina en la sangre
- proteinuria
- insuficiencia renal aguda
- disminución transitoria de los glóbulos rojos (anemia hemolítica o hemólisis reversible),
- anemia, leucopenia, anisocitosis (incluyendo microcitosis).

Otros efectos adversos presentados en orden decreciente de frecuencia:

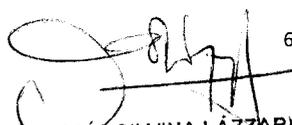
Muy frecuentes (pueden ocurrir en más de 1 de cada 10 pacientes):

Dolor de cabeza (incluyendo dolor de cabeza sinusal, migraña, molestia de cabeza), molestia estomacal (náuseas), vómitos, deposiciones blandas (diarrea), trastorno de la piel (incluyendo erupción, picores, urticaria, habón urticarial), dolor de espalda, fiebre, escalofríos, dolor (incluyendo dolor de cuello, dolor facial, dolor en extremidades, dolor en el pecho, dolor muscular, dolor y rigidez de los músculos y huesos), enfermedad de tipo gripal (incluyendo moqueo, dolor de garganta "nasofaringitis, dolor faringolaríngeo", ampollas en boca y garganta, sensación de opresión en la garganta), incremento de la temperatura corporal (incluyendo escalofríos).

Frecuentes (pueden ocurrir hasta en 1 de cada 10 pacientes):

Cansancio (fatiga), debilidad física (astenia), dolor de estómago (incluyendo dolor abdominal superior, molestias en el estómago, dolor abdominal inferior, dolor a la palpación abdominal), dificultad al respirar (disnea, incluyendo dolor en el pecho, molestias en el pecho, respiración

12


6 (8)
MARÍA SILVINA LAZZARI
Directora Técnica
Apoderada
CSL BEHRING S.A.



dolorosa), mareo (incluyendo vértigo), presión arterial alta (hipertensión), hipotensión (incluyendo el procedimiento terapéutico, presión arterial diastólica elevada), rubefacción (incluyendo acaloramiento, hiperemia, sudores nocturnos), hipotensión (incluyendo presión arterial disminuida), palpitaciones (incluyendo taquicardia), disminución de glóbulos rojos (hemólisis), reducción temporal del número de glóbulos rojos (anemia), reducción del número de glóbulos blancos (leucopenia), irregularidad en la forma de los glóbulos rojos (detección microscópica), hipersensibilidad, dolor muscular (incluyendo calambres musculares y rigidez), debilidad muscular, dolor en el sitio de inyección.

Las pruebas de laboratorio de rutina pueden revelar frecuentemente cambios en las funciones del hígado (hiperbilirrubinemia incluyendo aumento de la bilirrubina conjugada, el aumento de la bilirrubina no conjugada en la sangre, aumento de la bilirrubina en la sangre), así como cambios en el recuento sanguíneo (por ejemplo, prueba de Coombs positiva, disminución de la hemoglobina (incluyendo disminución del hematocrito, disminución de la haptoglobina), aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre, aumento de la aspartato aminotransferasa).

Poco frecuentes (pueden ocurrir hasta en 1 de cada 100 pacientes):

Somnolencia, escalofríos (temblores), falta de suministro sanguíneo a las extremidades inferiores que causa, por ejemplo, dolor al caminar (trastorno vascular periférico), sentido anormal del tacto (disestesia).

- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o profesional de la salud, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Ver también "Qué necesita saber antes de que se le administre Privigen" para obtener más información sobre las circunstancias que incrementen el riesgo de efectos adversos.

Reporte de efectos adversos

Si experimenta algún efecto adverso, informe a su médico o profesional de la salud. Esto incluye algún efecto adverso que no se menciona en este prospecto.

Reportar efectos adversos puede ayudar a proveer información adicional sobre la seguridad de este medicamento.

Se solicita informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de PRIVIGEN al Área de Farmacovigilancia de CSL Behring S.A al siguiente teléfono 011-5280-9596.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

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

5. CÓMO CONSERVAR PRIVIGEN

- Mantenga este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No use este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el embalaje exterior y en la etiqueta del vial después de "CAD". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Como la solución no contiene conservantes, el profesional de la salud debe perfundirla lo antes posible después de la primera apertura del vial.
- No conservar a una temperatura superior a 25 ° C.
- No congelar.
- Mantener el vial en el cartón exterior a fin de protegerlo de la luz.


MARÍA SILVINA LÁZZARI 7 (8)
Directora Técnica
Apoderada
CSL BEHRING S.A.

- No use este medicamento si nota que la solución está turbia o si tiene partículas flotando en la solución.

9108

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACION ADICIONAL

Composición de Privigen

El principio activo es inmunoglobulina humana normal (anticuerpos de tipo IgG).

Privigen contiene 100mg/ml (10%) de proteína humana, de la cual por lo menos el 98% es IgG.

El porcentaje aproximado de subclases de IgG es el siguiente:

IgG1	67,8%
IgG2	28,7%
IgG3	2,3%
IgG4	1,2%

Este medicamento contiene IgA (no más de 25 microgramos/ml).

Privigen se considera esencialmente libre de sodio.

Los demás componentes (excipientes) son el aminoácido prolina y Agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de Privigen y contenido del envase

Privigen se presenta como una solución para perfusión.

La solución es límpida o ligeramente opalescente, e incolora a amarillo pálido.

Tamaños de envases:

1 vial con

(2.5g/25ml, 5g/50ml, 10g/100ml, 20g/200ml)

Puede que no todos los envases se comercialicen.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 56480

Elaborado por: CSL Behring AG, Wankdorfstrasse 10, 3014 Berna, Suiza.

Importado por: CSL Behring S.A. Fray Justo Sarmiento 2350 Olivos. Buenos Aires. Argentina.

Directora Técnica: María Silvina Lazzari, Farmacéutica.

Fecha de la última revisión: Septiembre 2016

MP-


8 (8)
MARÍA SILVINA LÁZZARI
Directora Técnica
Apoderada
CSL BEHRING S.A.