



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-1110-000048-18-

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-000048-18-0 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 del nuevo prospecto para la especialidad medicinal denominada PRIVIGEN®/INMUNOGLOBULINA G HUMANA, forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN, autorizado por el certificado N° 56.480.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

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

Que de fojas 119 a 121 obra el Informe Técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre del 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. el nuevo prospecto presentado para la

especialidad medicinal denominada PRIVIGEN® / INMUNOGLOBULINA G HUMANA, forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN, autorizado por el Certificado N° 56.480.

ARTÍCULO 2°.- Acéptase el texto del Prospecto que consta en el Anexo IF2018-13267299-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición y Anexo; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-1110-000048-18-0



Proyecto de Prospecto
Privigen®
Inmunoglobulina Humana Normal

Venta bajo receta

Solución para infusión (10%)
Via intravenosa únicamente

Industria Suiza

Composición

a. Principio activo

Inmunoglobulina humana para uso intravenoso (IgIV)*.
Proteína plasmática humana con 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 25microgramos/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 para uso intravenoso.

1 ml de solución contiene: 100 mg de proteína plasmática humana con un contenido de IgG de por lo 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
 - inmunodeficiencia combinada severa
 - síndrome de Wiskott-Aldrich


KARINA TRAVERSA
Coordinadora de ALINOS Reguladores
Co Directora Técnica
CSL BEHING S.A.



- *Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes.*
- *Niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes.*

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 Farmacológicas

Mecanismo de Acción // Farmacodinamia

Privigen se prepara a partir de 1000 o más donantes humanos

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, una cromatografía de inmunoafinidad, para específicamente reducir los anticuerpos A y B (isoaglutininas A y B), y un paso de filtración que puede eliminar partículas hasta un tamaño de 20 nm.

Privigen contiene principalmente inmunoglobulina G (IgG) que están presentes en la población humana normal y muestran un amplio espectro de anticuerpos funcionalmente intactos contra agentes infecciosos. En la terapia de reemplazo, dosis adecuadas de Privigen podrán restaurar los niveles anormalmente bajos de Ig G al rango normal.

La distribución de subclases de IgG en Privigen corresponde aproximadamente a la del plasma humano nativo.

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.

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 seis 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.


MARÍA TRAVERSA
Coordinadora de Asesoría Regulatoria
Co-Directora Técnica
CSL BEHNING S.A.

IDP

En el estudio fundamental, 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).

PTI

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 por lo 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 por lo menos una vez hasta $\geq 50 \times 10^9/l$ durante los 6 días posteriores a la primera infusión, lo que estuvo bien dentro del rango esperado y resultó 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.

PDIC

En el primer estudio de PDIC, el estudio PRIMA, un estudio multicéntrico prospectivo, de diseño abierto (estudio sobre el impacto de Privigen en la movilidad y la autonomía), los 28 pacientes con PDIC (13 sujetos que habían recibido IgIV con anterioridad y 15 que no) fueron tratados con una dosis de carga 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 se les retiró la IgIV antes del tratamiento con Privigen hasta que el agravamiento de los síntomas clínicos fuera confirmado en base a la escala INCAT (Causa y tratamiento de Neuropatía Inflamatoria, por sus siglas en inglés). En la escala ajustada de 10 puntos INCAT se observó una mejora clínicamente significativa 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]). Después de recibir la dosis de inducción inicial 9 pacientes respondieron en la semana 4 y 16 pacientes respondieron en la semana 10.

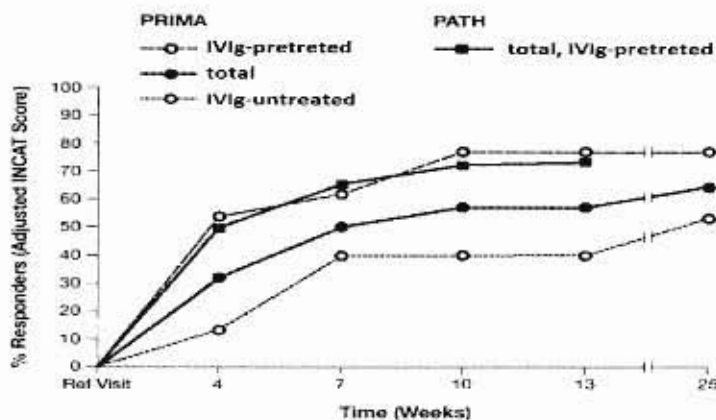
En un segundo estudio clínico, prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo PATH [Polineuropatía y tratamiento con Hizentra], 207 sujetos con PDIC se trataron con Privigen en la fase de previa a la aleatorización en el estudio. Todos los sujetos con tratamiento previo con IgIV, durante por lo menos 8 semanas y una dependencia IgIV confirmada por un deterioro clínicamente evidente durante la fase de retiro de IgIV de hasta 12 semanas, recibieron una dosis de carga con Privigen de 2 g/kg pc, seguidos por hasta 4 dosis de mantenimiento de Privigen de 1 g/kg pc cada 3 semanas, durante hasta 13 semanas.

Luego del deterioro clínico durante el retiro de IgIV, la mejora clínica de PDIC fue principalmente definida por una disminución de ≥ 1 punto en el puntaje INCAT ajustado. Medidas adicionales de la mejora de PDIC fueron un aumento de R-ODS de ≥ 4 puntos, un aumento medio de fuerza de agarre de ≥ 8 kPa, o un aumento del total del puntaje de MRC de ≥ 3 puntos. En general, 91 % de los sujetos (188 pacientes) mostraron mejora en por lo menos uno estos criterios para la semana 13.

Según el puntaje INCAT ajustado, la tasa de respondedores para la semana 13 fue de 72.9 % (151 / 207 pacientes), con 149 pacientes que ya responden/respondían para la semana 10. Un total de 43 de los 207 pacientes alcanzaron un mejor estado de PDIC según lo evaluado con el puntaje INCAT ajustado en comparación con su estado de PDIC al ingresar al estudio.

La comparabilidad de las tasas de respuesta y de los puntajes medios INCAT ajustado para los sujetos tratados previamente con IgIV en ambos estudios, PRIMA y PATH, se detallan en la Figura 1 a continuación.

Figura 1. Porcentaje de respondedores (Puntaje INCAT ajustado)



IgIV: inmunoglobulina intravenosa; Ref Visita: visita de referencia

La mejora media al final del periodo de tratamiento comparada con la visita de referencia fue de 1.4 puntos en el estudio PRIMA (1.8 puntos en sujetos previamente tratados con IgIV) y 1.2 puntos en el estudio PATH.

En PRIMA, el porcentaje de respondedores en el puntaje general del Consejo de Investigación Médica (MRC, por sus siglas en inglés) (definido como un aumento de ≥ 3 puntos) fue de 85 % (87 % en los no tratados con IgIV y 82 % en los tratados previamente con IgIV) y 57 % en PATH. La mediana general de tiempo a la primera respuesta de puntaje acumulado de MRC en el PRIMA fue de 6 semanas (6 semanas en los no tratados con IgIV y 3 semanas en los

previamente tratados con IgIV) y 9.3 semanas en el PATH. El puntaje acumulado de MRC, en PRIMA mejoró en 6.9 puntos (7.7 puntos para los no tratados con IgIV y 6.1 puntos en los tratados previamente con IgIV) y en 3.6 puntos en PATH.

La fuerza de agarre de la mano dominante mejoró en 14.1 kPa (17.0 kPa en los sujetos no tratados con IgIV y 10.8 kPa en los tratados previamente con IgIV) en el estudio PRIMA, mientras que en el PATH la fuerza de agarre de la mano dominante mejoró en 12.2 kPa. Para la mano no dominante se observaron resultados similares en ambos estudios, PRIMA y PATH.

En los estudios PRIMA y PATH, el perfil de eficacia y seguridad en los pacientes con PDIC fue comparable en general.

Población pediátrica

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

Farmacocinética

Privigen está inmediata y completamente biodisponible 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.

La IgG y los complejos IgG se degradan en las células del sistema reticuloendotelial. La vida media podrá variar entre los pacientes.

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)

C_{max} : concentración sérica máxima; C_{min} : concentración sérica mínima (nivel mínimo). $t_{1/2}$ vida media de eliminación.

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.

Población pediátrica


 KARINA TRAVERSA
 Coordinadora de Asesoría Regulatoria
 Ce. Dirección Técnica
 CSL BEHRING S.A.



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 especial referencia 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.

Las inmunoglobulinas son componentes naturales del cuerpo humano. Los datos obtenidos en la experimentación con animales sobre toxicidad aguda y crónica y toxicidad embriofetal 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.

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 5 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.


KARINA TRAVERSA
Coordinadora de Actividades Regulatorias
C/Dirección Técnica
CSL BEHRING S.A.



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 25 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

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.

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 5–6 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

KARINA TRAVERSA
Coordinadora de Asesoría Regulatoria
La Dirección de Regulación
CSL BEHRING S.A.



<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 mantenimiento: 1 g/kg pc	de cada 3 semanas durante 1-2 días en dosis divididas durante 2-5 días
Alotrasplante de médula ósea – <i>tratamiento de infecciones y prevención de la reacción del injerto contra el huésped</i> – <i>déficit persistente de producción de anticuerpos</i>	0.5 g/kg pc 0.5 g/kg pc	semanalmente, desde 7 días antes hasta 3 meses después del trasplante mensualmente hasta la normalización del nivel de anticuerpos

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").

KARINA TRAVERSA
Coordinadora de Asesoría Regulatoria
Co-Directora Técnica
CSL BEHRING S.A.

Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas, particularmente en casos muy raros de deficiencia de IgA donde el paciente presenta anticuerpos contra la IgA.

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 monitoreados cuidadosamente respecto de la aparición de síntomas de cualquier tipo durante el periodo de infusión y de ahí en adelante.

Ciertas reacciones adversas podrán 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 casos raros, por cambio de otro producto de inmunoglobulina humana normal, o por reinicio del tratamiento después de un descanso prolongado.

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);
- durante la infusión los pacientes sean monitoreados cuidadosamente respecto de la aparición de síntomas de cualquier tipo. Especialmente en pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o son transferidos de otro producto a base de inmunoglobulina, o al reinicio del tratamiento después de un reposo 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 la dosis efectiva más baja para cada paciente 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 pacientes 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.

El proceso de fabricación de Privigen incluye un paso de cromatografía de inmutofinidad (IAC, por sus siglas en inglés) que reduce específicamente anticuerpos sanguíneos de los grupos A y B (isoaglutininas A y B).

No se dispone de datos clínicos de Privigen producido con IAC.

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 0) y un estado inflamatorio subyacente. Como este evento fue reportado comúnmente en pacientes con grupo sanguíneo 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 clínicos de hemólisis. Si se desarrollan signos y/o síntomas de hemólisis durante una infusión de IgIV o después de ésta, el médico encargado del tratamiento puede considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con IgIV (ver también la sección «Efectos no deseados»).

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 mm³, 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 (incluidael derrame), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. Estos se deben probablemente a un aumento relativo de la viscosidad sanguínea cuando se usan inmunoglobulinas en pacientes con riesgo. 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 trombofílicas 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 dosificación 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


KARINA TRAVERSA
Coordinadora de Asesoría Regulatoria
Cajamarca Técnica
CSL BEHRING S.A.

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 considerar el uso de preparados de IgIV exentos de sacarosa. Privigen no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

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

Lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (TRALI)

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 entre 1 y 6 horas de la administración del tratamiento.

Supervise a los pacientes en busca de reacciones pulmonares adversas. Las TRALI podrán tratarse utilizando la terapia de oxígeno con un soporte ventilatorio adecuado.

Seguridad del patógeno

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


KARINA TRAVERSA
Coordinadora de Asuntos Regulatorios
de la Dirección Técnica
CSL BEHRING S.A.

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, se debe controlar la concentración de Anticuerpos en los pacientes que reciban la vacuna contra el sarampión.

Población pediátrica

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

Otras advertencias

Incompatibilidades

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

Influencia sobre métodos de diagnóstico

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

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 se debe actuar 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, sobre el feto ni el recién nacido.

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

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos cuya vía de 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.

Efectos no deseados

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.

Rara vez, la inmunoglobulina humana puede causar reacciones de hipersensibilidad con un 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 de una transfusión tras el tratamiento con altas dosis de IgIV, incluso Privigen (ver también la sección «Advertencias y precauciones»).

Se ha observado un aumento de la concentración sérica de creatinina, de la 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, derrame cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Lista tabulada de reacciones adversas

Se realizaron seis estudios clínicos con Privigen: en pacientes con IDP, con PTI y 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, se incluyeron 55 pacientes y fueron tratados con Privigen. Los dos estudios de PTI contaron con la participación de 57 pacientes cada uno, mientras que en los dos estudios sobre PDIC participaron 28 y 207 pacientes respectivamente.

Las principales Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) observadas en los seis estudios clínicos fueron de naturaleza leve a moderada.

La siguiente tabla muestra un resumen de las reacciones adversas a los medicamentos descritas en los seis 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.

KARINA TRAVERÍA
Coordinadora de Asesoría Regulatoria
La Dirección Técnica
CSL BEHNING S.A.



Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan los efectos no deseados 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
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, <u>hemólisis (incluida la anemia hemolítica)</u> , leucopenia,	Común
	Trombocitosis, Anisocitosis (incluida la microcitosis).	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, cefalea tensional)	Muy común
	Mareo (incluido el vértigo)	Común
	Somnolencia, temblores,	Poco común
Trastornos cardíacos	Palpitaciones ,taquicardia	Poco común
Trastornos vasculares	Hipertensión, rubefacción (incluido el sofoco, la hiperemia), hipotensión	Común
	Eventos tromboembólicos, Vasculitis(incluido el trastorno vascular periférico)	Poco común
	Lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión	Desconocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (incluido el dolor torácico, molestias en el pecho y respiración dolorosa).	Común
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy común
	Vómitos,diarrea,dolor abdominal	Común
Trastornos hepato biliares	Hiperbilirrubinemia	Común
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastornos de la piel (incluido el exantema, prurito,urticaria, erupción maculopapular,eritema, exfoliación cutánea)	Común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (incluidos espasmos musculares, rigidez musculoesquelética y dolor musculoesquelético)	Común
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria el aumento de la creatinina sanguínea	Poco común
	Insuficiencia renal aguda	Desconocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor (incluido dolor de espalda, dolor en las extremidades, artralgia, dolor de cuello y dolor de cara), pirexia (incluidos escalofríos), enfermedad de tipo gripal (incluida nasofaringitis, dolor faringolaríngeo, ampollas orofaríngeas y rigidez de garganta)	Muy común
	Fatiga, astenia (incluida debilidad muscular),	Común
	Dolor en el lugar de la inyección (infusión)	Poco común



Investigaciones	Disminución de la hemoglobina(Incluida disminución del recuento de glóbulos rojos, disminución de hematocritos)Prueba de Coombs (directa) con resultado positivo, incremento de la alanina aminotransferasa incremento de la aspartato aminotransferasa e incremento de la deshidrogenasa láctica sanguínea	Común
-----------------	---	-------

Por seguridad con respecto a los agentes transmisibles y detalles adicionales sobre los factores de riesgo, 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 continuo de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales sanitarios que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa asociada a 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.

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 cardíaca o 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

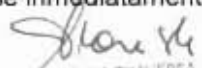
Privigen es estable hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del vial y en la caja exterior. Almacenar entre 2- 25 °C. No congelar.

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 ser usado una sola vez. Debido a que la solución no contiene conservantes, una vez abierto Privigen debe utilizarse/infundirse inmediatamente.


KARINA TRAVERSA
Coordinadora de Análisis Regulatorios
Cu Directora Técnica
CSL BEHRING S.A.



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 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: María Silvina Lazzari. Farmacéutica
Fray Justo Sarmiento 2350 (B1636AKJ) Olivos
Buenos Aires.

Fecha de última revisión: Agosto 2017


KARINA TRAVERSA
Coordinadora de Asesoría Regulatoria
Co-Directora Técnica
CSL BEHRING S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PRIVIGEN Rot y Prosp

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.