PRIVIGEN

**Denominación Genérica:** Inmunoglobulina humana normal

**Concentración:** Inmunoglobulina humana

 normal ………………100,00 mg

**Forma Farmacéutica:**  Solución para infusión intravenosa

**Condiciones de Conservación:** Conservar a una temperatura no superior a 25ºC. No congelar. Mantener el frasco ampolla en el cartón a fin de protegerlo de la luz.

**Presentación:** Caja conteniendo 1 frasco ampolla con 2,5g/25ml de solución.

Caja conteniendo 1 frasco ampolla con 5g/50ml de solución.

Caja conteniendo 1 frasco ampolla con 10g/100ml de solución.

Caja conteniendo 1 frasco ampolla con 20g/200ml de solución.

**Datos del Titular de Registro y del Elaborador**

**Titular del registro:** QUIMFA S.A.

**Elaborado por:** CSL BEHRING AG

**Dirección:** Avda. Primer presidente N°1736 c/ Yrendague

**Origen:** Paraguay

**Formula cualitativaCada comprimido contiene:**

|  |
| --- |
| **Principio Activo** |
| Inmunoglobulina humana normal |
| **Vehículos y Excipientes** |
| L-prolina |
| Agua para inyecciones |

**Aspecto:** claro o ligeramente opalescente y incoloro o pálido solución amarilla.

**ENVASE PRIMARIO**

Descripción del material de envase primario:

2.5 g: botellas de 25 mL, vidrio tubular, Tipo I, cuello de 20 mm, con tapón de infusión tipo:

* West 1241 PH 4104/40 gris, 20 mm (bromobutilo),
* Stelmi C1394 6950 GS 6 gris, 20 mm (Isobutileno / para-metilestireno bromado (BIMS)) ó
* Helvoet V9048 FM457/0 gris ISAF1, 20 mm (bromobutilo);

asegurado con crimp-cap de de aluminio con un disco de plástico de polipropileno.

5 g: botellas de 50 mL, vidrio moldeado Tipo I, cuello de 32 mm , con tapón de infusión tipo West 4541 PH 4104/40 gris 32 mm asegurado con crimp-cap de de aluminio con un disco de plástico de polipropileno.

5 g: botellas de 50 mL, vidrio moldeado Tipo II, cuello de 32 mm con tapón de infusión tipo:

* West 4541 PH 4104/40 gris, 32 mm
* Stelmi C5001 6950 GS 6 DT gris, 32 mm
* West 4443 4023/50 B2-42 gris,32 mm

asegurado con crimp-cap de de aluminio con un disco de plástico de polipropileno.

10 g: botellas de 100 mL, vidrio moldeado Tipo I, cuello de 32 mm con tapón de infusión tipo West 4541 PH 4104/40 gris 32 mm asegurado con crimp-cap de de aluminio con un disco de plástico de polipropileno.

10 g: botellas de 100 mL, vidrio moldeado Tipo II, cuello de 32 mm con tapón de infusión tipo:

* West 4541 PH 4104/40 gris, 32 mm
* Stelmi C5001 6950 GS 6 DT gris, 32 mm
* West 4443 4023/50 B2-42 gris,32 mm

asegurado con crimp-cap de de aluminio con un disco de plástico de polipropileno.

20 g: botellas de 200 mL, vidrio moldeado Tipo II, cuello de 32 mm con tapón de infusión tipo:

* West 4541 PH 4104/40 gris, 32 mm
* Stelmi C5001 6950 GS 6 DT gris, 32 mm
* West 4443 4023/50 B2-42 gris,32 mm

asegurado con crimp-cap de de aluminio con un disco de plástico de polipropileno.

Todos los tapones son libres de látex y nitrosaminas

|  |
| --- |
|  |

**Datos Clínicos**

**Indicaciones terapéuticas:**

Terapia de reemplazo en

• Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) tales como:

– agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas

– inmunodeficiencia común variable

– inmunodeficiencia combinada grave

– síndrome de Wiskott-Aldrich

• Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave 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

**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.

**Uso en embarazo y lactancia:**

**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 lecha y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos cuya vía de entrada son las mucosas.

**Uso en pediatría:**

No se presentan diferencias en las propiedades farmacodinámicas entre los pacientes adultos y los pediátricos.

**Reacciones Adversas; Efectos Colaterales**:

En la administración intravenosa de inmunoglobulina humana, incluso 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, incluso Privigen, 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, incluso 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 y/o de la insuficiencia renal aguda.

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 siete 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. Otro estudio clínico incluyo a 11 pacientes con IDP en Japón. 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 siete estudios clínicos fueron de naturaleza leve a moderada.

La siguiente tabla muestra un resumen de las reacciones adversas a los medicamentos descritas en los siete 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 (≤ 1/10), común (≤ 1/100 a ≤ 1/10), poco común (≤ 1/1000 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 no deseados en orden de frecuencia decreciente.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Sistema MedDRA de clasificación de órganos y sistemas** | **Reacción adversa / Término del MedDRA** | **Categoría de frecuencia RAM** |
| Infecciones e infestaciones | Meningitis aséptica | Poco común |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Anemia, hemólisis (incluida la anemia hemolítica), leucopenia | Común |
| Anisocitosis (incluida microcitosis), trombocitosis | 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, molestia en el pecho y respiración dolorosa) | Común |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal | ComúnComún |

**Reacciones adversas:** (cont.)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Trastornos hepatobiliares | Hiperbilirrubinemia | Poco común |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Trastornos de la piel (incluido 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 | Desconocido |
| 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 (incluidas molestias en el lugar de la 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 alaninaaminotransferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa e incremento de la deshidrogenasa láctica sanguínea | Común |

\* La frecuencia se calcula con base en los estudios completados anteriores a la implementación de la fase de reducción de la isoaglutinina de la cromatografía de inmunoafinidad (IAC, por sus siglas en inglés) en la producción de Privigen. En un estudio de seguridad posterior a la autorización (PASS, por sus siglas en inglés) llamado “El uso de Privigen y la anemia hemolítica en adultos y niños y el perfil de seguridad de Privigen en niños con PDIC: un estudio observacional de cohortes realizado en hospitales en los EE.UU.”, que evaluaba los datos de 7,759 pacientes que recibieron Privigen identificando a 4 casos de anemia hemolítica tras la IAC frente a 9,439 pacientes que recibieron Privigen identificando a 47 casos de anemia hemolítica anteriores a la IAC (valor inicial), se demostró una reducción

estadísticamente significativa del 89 % en el porcentaje total de posibles anemias hemolíticas, en función de una relación de tasa de incidencia del 0.11 ajustado según el contexto de paciente ambulatorio u hospitalizado, edad, sexo, dosis de Privigen e indicación de uso de Privigen (valor p unilateral <0.01).

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 pos-comercialización, se observa que la proporción de los casos de hemólisis para todos los informes de casos en niños, es ligeramente superior que en los adultos. Ver la sección «Advertencias y precauciones» para más información sobre los factores de riesgo y las recomendaciones de monitoreo.

**Notificación de sospechas de reacciones adversas:**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema de Farmacovigilancia: farmacovigilancia@quimfa.com.py

**Precauciones y Advertencias**:

Privigen contiene el excipiente L-prolina. Los médicos deben considerar el riesgo/beneficio de Privigen en pacientes con Hiperprolinemia I y II de forma individual.

Determinados efectos secundarios graves pueden estar relacionados con la velocidad de infusión. La velocidad de infusión recomendada en la sección «Dosis/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 tengan sensibilidad a la inmunoglobulina humana normal, mediante una infusión inicial lenta del producto (0.3 ml/kg pc/h);

– durante la infusión los pacientes sean monitoreados cuidadosamente respecto de la aparición de síntomas de cualquier tipo. Especialmente, en pacientes que reciban inmunoglobulina humana normal por primera vez, o sean 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.

Sí aparecieran 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 más baja dosis efectiva para cada paciente y establecer cuidadosamente a 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 presentarse 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 anteriormente tolerado el tratamiento con inmunoglobulina humana normal.

Anemia hemolítica

Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos de grupos sanguíneos (por ej., anti-A y anti-B) 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 inmunoafinidad (IAC, por sus siglas en inglés) que reduce específicamente anticuerpos sanguíneos de los grupos A y B (isoaglutininas A y B).

Los datos clínicos de Privigen producido con IAC muestran reducciones estadísticamente significativas de la anemia hemolítica (véase la sección «Efectos no deseados»).

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 del 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 hasta 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 los eventos tromboembólicos, tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral (incluido el 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 a pacientes con factores de riesgo preexistentes a episodios tromboembólicos (por ej., 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 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 producido a partir del plasma humano. Entre las medidas habituales para evitar 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/Efectos»). Sin embargo, no se puede excluir 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.

**Restricciones de Uso:**

**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 con el excipiente L-prolina.

**Lactancia**

Las inmunoglobulinas se excretan en la lecha 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.

**Datos farmacológicos**

**Mecanismo de Acción y Datos de Farmacocinética**:

Privigen es producido a partir del plasma 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 octanóico 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 sanguíneos de grupos 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, IgG presentes en la población humana normal y que muestran un amplio espectro de anticuerpos funcionalmente intactos contra los agentes infecciosos. En la terapia de reemplazo, dosis adecuadas de Privigen podrán restaurar los niveles anormalmente bajos de IgG 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 los 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.

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 × 109/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 × 109/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 × 109/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 ≥ 50 × 109/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 ≥ 50 × 109/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 × 109/l el día 3 que recibieron la segunda infusión obligatoria, el valor más bajo de la mediana del recuento de plaquetas (8.0 × 109/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 etiqueta a la vista (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 por lo 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 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 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.



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.

**Propiedades farmacocinéticas:**

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 retículo endotelial. 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 (ver también la sección «Propiedades/Efectos»). 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)** |
| Cmax (concentración pico) en g/l | 23.4 (10.4–34.6)  | 26.3 (20.9–32.9) |
| Cmin (concentración mínima) en g/l | 10.2 (5.8–14.7)  | 9.75 (5.72–18.01) |
| t½ (semivida) en días  | 36.6 (20.6–96.6)  | 31.1 (14.6–43.6) |

Cmax, concentración sérica máxima; Cmin, concentración sérica valle (nivel mínimo); t½, semivida 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**

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

**Propiedades toxicológicas:**

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 y Modo de Uso:**

**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 por lo 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 lo 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 (ver también la sección «Propiedades/Efectos»).

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** |
| Terapia de reemplazo en Síndromes de inmunodeficiencia primaria  | dosis inicial:0.4–0.8 g/kg pc 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 |
| Síndromes de inmunodeficiencia secundaria  | 0.2–0.4 g/kg pc  | cada 3–4 semanas para alcanzar concentraciones mínimas de IgG de por lo menos 4–6 g/l |
| Niños con infección de VIH congénita e infecciones recurrentes | 0.2–0.4 g/kg pc  | cada 3–4 semanas |
| Inmunomodulación Púrpura trombocitopénica inmunológica | 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 díasdurante 2–5 días |
| Síndrome de Guillain-Barré | 0.4 g/kg pc /día  | durante 5 días |
| Enfermedad de Kawasaki  | -1.6–2 g/kg pc distribuido en varias dosiso-2 g/kg pc | -durante 2–5 días, en combinación con ácido acetilsalicílico-como dosis única en combinación con ácido acetilsalicílico |
| Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) | dosis inicial 2 g/kg pc dosis de mantenimiento: 1 g/kg pc | en dosis divididas durante2–5 días cada 3 semanas durante1–2 días |
| Alotrasplante de médula ósea– Tratamiento de infecciones y prevención de la reacción del injerto contra el huésped  | 0.5 g/kg pc | semanalmente, desde 7 días antes hasta 3 meses después del trasplante |
| – Déficit persistente de producción de anticuerpos  | 0.5 g/kg pc  | 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 bibliografía 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 a una velocidad de infusión inicial de 0.3 ml/kg pc/h (durante aprox. 30 minutos).

Si se tolera bien, la velocidad de infusión puede aumentarse gradualmente hasta 4.8 ml/kg pc/h.

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/h.

**Interacción con Medicamentos y Alimentos:**

**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, antirrubeola y antivaricela, durante un periodo mínimo de 6 semanas y de 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 de la 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.

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 falso 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».

**Sobredosis (Signos, Síntomas, Conducta y Tratamiento):**

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 o cardíaca.

**En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al servicio de toxicología del hospital de emergencias medicas Tel.: 220-418 o el 204-800 (int. 011)**