

FICHA TÉCNICA
PRIVIGEN SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 10%
Inmunoglobulina Humana Normal

Nombre del medicamento

Privigen[®]

Inmunoglobulina humana normal

Solución para perfusión (10%)

Sólo para uso intravenoso

Composición

Principio activo

Inmunoglobulina humana para uso intravenoso (IgIV)*.

Proteína plasmática humana con al menos 98% de inmunoglobulina G (IgG).

Distribución de las subclases de IgG (valores promedio): IgG₁ 69%, IgG₂ 26%, IgG₃ 3%, IgG₄ 2%.

El contenido máximo de IgA es de 25 mcg/ml.

*Producido a partir del plasma de donantes humanos.

Excipientes

L-prolina, agua para preparaciones inyectables.

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

Privigen no contiene conservantes.

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

Grupo farmacoterapéutico:

Sueros inmunes e inmunoglobulinas: inmunoglobulinas humanas normales para administración intravenosa.

Código ATC: J06BA02.

Forma farmacéutica y contenido de principio activo por unidad

Solución para infusión destinada al uso intravenoso.

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

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

Indicaciones terapéuticas

Tratamiento reconstitutivo en adultos, niños y adolescentes (0 a 18 años) en:

Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con alteración en la producción de anticuerpos.

- Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica en los que ha fracasado el tratamiento con antibióticos profilácticos.
- Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con mieloma múltiple en fase de meseta que no han respondido a la inmunización neumocócica.
- Hipogammaglobulinemia en pacientes que se han sometido a un alotrasplante de células madres hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés).
- SIDA congénito con infecciones bacterianas recurrentes.

Inmunomodulación en adultos niños y adolescentes (0 – 18 años) en:

- Trombocitopenia inmunitaria primaria (PTI) en pacientes 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). Solamente se dispone de experiencia limitada sobre el uso de las inmunoglobulinas intravenosas en niños con PDIC.

Dosis/Administración

Dosis

La dosis y la pauta de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento reconstitutivo, puede ser necesario individualizar la posología para cada paciente dependiendo de la farmacocinética y respuesta clínica. Las siguientes pautas de dosificación se proporcionan como guía.

Tratamiento reconstitutivo en síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP)

El régimen de dosificación debe alcanzar una concentración mínima de IgG (determinada antes de la siguiente perfusión) por lo menos de 5 a 6 g/l. Se precisan de 3 a 6 meses después del inicio del tratamiento para que se produzca el reequilibrio. La dosis inicial recomendada es 0.4 a 0.8 g/kg de peso corporal en una sola dosis, y después, por al menos 0.2 g/kg de peso corporal cada 3 a 4 semanas.

La dosis necesaria para alcanzar una concentración mínima de 5 a 6 g/l es de aproximadamente 0.2 a 0.8 g/kg de peso corporal al mes. El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado estacionario varía de 3 a 4 semanas.

Las concentraciones mínimas deben medirse y evaluarse en combinación con la respuesta clínica del paciente. Dependiendo de la respuesta clínica (por ejemplo, el índice de infecciones), puede que sea preciso ajustar la dosis o el intervalo entre dosis a fin de conseguir concentraciones mínimas más altas.

Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica en los que ha fracasado el tratamiento con antibióticos profilácticos; Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con mieloma múltiple en fase de meseta que no han respondido a la inmunización neumocócica; SIDA congénito con infecciones bacterianas recurrentes

La dosis recomendada es de 0.2 a 0.4 g/kg de peso corporal cada 3 a 4 semanas.

Hipogammaglobulinemia en pacientes que se han sometido a un alotrasplante de células madres hematopoyéticas.

La dosis recomendada es de 0.2 a 0.4 g/kg de peso corporal cada 3 a 4 semanas. Las concentraciones mínimas deben mantenerse por encima de 5 g/l.

Trombocitopenia inmunitaria primaria (TIP)

Existen dos pautas de tratamiento posibles:

- 0.8 a 1 g/kg de peso corporal el primer día, que puede repetirse en el plazo de 3 días
- 0.4 g/kg de peso corporal una vez al día por 2 a 5 días. El tratamiento puede repetirse si se producen recidivas (ver también la sección «Propiedades/Efectos»).

Síndrome de Guillain-Barré

0.4 g/kg de peso corporal al día, durante 5 días.

Enfermedad de Kawasaki

Deben administrarse de 1.6 a 2.0 g/kg de peso corporal, en dosis divididas durante 2 a 5 días, o 2.0 g/kg de peso corporal como dosis única.

Los pacientes deben 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.

Las recomendaciones posológicas se resumen en el siguiente cuadro:

Indicación	Dosis	Frecuencia de las inyecciones
Tratamiento reconstitutivo en la inmunodeficiencia primaria (IDP)	Dosis inicial: 0.4–0.8 g/kg peso corporal	cada 3 a 4 semanas a fin de obtener concentraciones mínimas de IgG de por lo menos 5 - 6 g/l
	Después: 0.2–0.8 g/kg peso corporal	
Tratamiento reconstitutivo en la inmunodeficiencia secundaria	0.2–0.4 g/kg peso corporal	
SIDA congénito	0.2–0.4 g/kg peso corporal	
Hipogammaglobulinemia (< 4g/l) en pacientes sometidos a un alotrasplante de células madres hematopoyéticas	0.2–0.4 g/kg peso corporal	cada 3 a 4 semanas para obtener una concentración mínima de IgG por encima de 5g/l
<u>Inmunomodulación</u>		
Trombocitopenia inmunitaria primaria (TIP)	0.8 -1 g/kg peso corporal ó 0.4 g/kg peso corporal al día	En el primer día; posiblemente repetido una vez en un plazo de 3 días durante 2–5 días
Síndrome de Guillain-Barré	0.4 g/kg peso corporal al día	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1.6 - 2 g/kg peso corporal ó 2 g/kg peso corporal	En dosis divididas durante 2-5 días asociado con ácido acetilsalicílico En una dosis, asociado con ácido acetilsalicílico
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)*	dosis inicial: 2 g/kg peso corporal	En dosis divididas durante 2-5 días
	dosis de mantenimiento: 1 g/kg peso corporal	cada 3 semanas durante 1-2 días

*La dosis está basada en la usada en el estudio clínico realizado con Privigen. La duración del tratamiento más allá de 24 semanas debe estar sujeta al criterio de los médicos en base a la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento a largo plazo. La dosis y los intervalos pueden tener que adoptarse de acuerdo con el curso individual de la enfermedad.

Uso del producto en niños

La posología en niños y adolescentes (0 – 18 años) no es diferente de la de los adultos, pues ésta viene determinada en cada indicación por el peso corporal y se ajusta a los resultados clínicos de las condiciones mencionadas anteriormente.

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 (0.5 mg/kg pc/min; durante aprox. 30 minutos). Si se tolera bien, la velocidad de infusión puede aumentarse gradualmente hasta 4.8 ml/kg pc/hr (8 mg/kg pc/min). 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 (12 mg/kg pc/min).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o al excipiente (véase la sección “Composición”).

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

Advertencias y precauciones

Privigen contiene L-prolina. El médico debe sopesar el riesgo/beneficio de Privigen en pacientes con hiperprolinemia tipo I y tipo II de forma individual.

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

Determinadas reacciones adversas pueden aparecer más frecuentemente:

- en caso de alta velocidad de perfusión,
- 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/hr);

- durante la infusión, los pacientes son monitoreados cuidadosamente respecto a la aparición de síntomas de cualquier tipo. Especialmente en pacientes que reciben por primera vez inmunoglobulina humana normal, o son transferidos de otro producto a base de inmunoglobulina, o al reinicio del tratamiento después de un descanso prolongado, se debe realizar un monitoreo durante la primera infusión y una hora después, a fin de detectar posibles efectos adversos. Todos los demás pacientes deben ser observados como mínimo durante 20 minutos después de la administración.

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

Si 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 por paciente individual la dosis efectiva más baja y establecer cuidadosamente la rutina de monitoreo.

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

Hipersensibilidad

Son raras las reacciones de hipersensibilidad genuinas. Pueden 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 tolerado anteriormente 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 el riesgo potencial de reacciones hemolíticas en cierto grupo de pacientes (como tratamiento con altas dosis o grupo sanguíneo distinto de 0) (para reducir isoaglutininas A y B). Los datos clínicos de Privigen producido con IAC muestran reducciones estadísticamente significativas de anemia hemolítica (ver 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) combinado con 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 indeseables»).

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 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. 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, pacientes con enfermedades trombofílicas congénitas o adquiridas, inmovilización durante periodos prolongados, pacientes con hipovolemia grave, pacientes con enfermedades que aumentan la viscosidad de la sangre).

En pacientes con riesgo de reacciones tromboembólicas, la velocidad de la infusión y la potencia de la dosis de los productos de IgIV deberán ser lo más bajas posible en base al juicio clínico.

Insuficiencia renal aguda

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

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

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

En pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda, la velocidad de infusión y dosificación de los productos de IgIV deberán ser lo más bajo posibles en base al juicio clínico.

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. La TRALI se caracteriza por dificultad respiratoria aguda, edema pulmonar, hipoxemia, función ventricular izquierda normal y fiebre. Por lo general, los síntomas se manifiestan a las 1-6 horas de haber administrado el tratamiento.

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

Sobre la seguridad respecto a agentes transmisibles

Privigen es fabricado de 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 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.

Población pediátrica

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

Interacciones

Vacunas con virus vivos atenuados

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

Población pediátrica

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

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

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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

Con el uso de la inmunoglobulina humana 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 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 que fueron tratados

con Privigen. De ellos, 72 terminaron la terapia de los 12 meses. En el estudio de extensión sobre la IDP, 55 pacientes fueron incluidos y tratados con Privigen. Otro estudio clínico incluyó 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 a Medicamentos (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 frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$). En el caso de las RAM espontáneas observadas tras la comercialización, la frecuencia se categoriza como desconocida.

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

Sistema MedDRA de clasificación de órganos y sistemas	Reacción adversa Término preferido de MedDRA	Categoría de frecuencia de la RAM
Infecciones e infestaciones	Meningitis aséptica.	Poco frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, hemólisis (incluida la anemia hemolítica*), leucopenia.	Frecuente
	Anisocitosis (incluida microcitosis) Trombocitosis	Poco frecuente
	Disminución del recuento de neutrófilos	Desconocida
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuente
	Choque anafiláctico	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea (incluida la cefalea sinusal, las migrañas y las molestias en la cabeza, cefalea tensional)	Muy frecuente
	Mareo (incluido el vértigo)	Frecuente
	Somnolencia, temblores	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Palpitaciones, taquicardia	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipertensión, rubefacción (incluido el sofoco, la hiperemia) hipotensión	Frecuente
	Eventos tromboembólicos, vasculitis (incluido el trastorno vascular periférico).	Poco frecuente
	Lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión	Desconocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (incluido el dolor torácico, las molestias en el pecho y la respiración dolorosa)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal	Frecuente
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastornos de la piel (incluido el exantema, el prurito, la urticaria, erupción maculopapular, eritema, exfoliación cutánea)	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (incluidos los espasmos musculares, la rigidez musculoesquelética y el dolor musculoesquelético)	Frecuente
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria (incluido el aumento de la creatinina sanguínea)	Poco frecuente
	Insuficiencia renal aguda	Desconocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor (incluido el dolor de espalda, el dolor en las extremidades, la artralgia, el dolor de cuello y el dolor de cara), pirexia (incluidos los escalofríos), enfermedad de tipo gripal (incluida la nasofaringitis, el dolor faringolaríngeo, ampollas orofaríngeas y la rigidez de garganta)	Muy frecuente
	Fatiga, astenia (incluida la debilidad muscular)	Frecuente
	Dolor en el lugar de la inyección (incluido molestias en el lugar de la perfusión)	Poco frecuente
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	Frecuente

* La frecuencia se calcula con base en los estudios completados anteriores a la implementación de la fase de reducción de la isoaglutinina de cromatografía de inmutafinidad (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.”, evaluando los datos de 7,759 pacientes que recibieron Privigen, identificando 4 casos de anemia hemolítica tras la IAC frente a 9,439 pacientes que recibieron Privigen, identificando 47 casos de anemia hemolítica anteriores a la IAC (valor inicial), se demostró una reducción estadísticamente significativa del 89 % en el porcentaje total de anemias hemolíticas probables en función de una relación de tasa de incidencia del 0.11 ajustado según el contexto de paciente ambulatorio/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 post-comercialización se observa que la proporción de los casos de hemólisis para todos los informes de casos que tienen lugar en los niños, son 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 que se notifiquen las sospechas de reacciones adversas tras la autorización de un medicamento. Esto permite realizar un seguimiento continuado de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales sanitarios que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa.

Sobredosis

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

Propiedades/Efectos

Mecanismo de acción / Farmacodinamia

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 octanoico y una incubación a un pH 4. Los siguientes pasos de purificación incluyen una filtración profunda, una cromatografía y un paso de filtración que puede eliminar partículas hasta un tamaño de 20 nm.

Privigen contiene principalmente inmunoglobulina G (IgG) con un amplio espectro de anticuerpos funcionalmente intactos contra agentes infecciosos.

La distribución de las subclases de IgG corresponde estrechamente proporcional 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 investigaron en siete estudios multicéntricos, prospectivos, abiertos y de un solo grupo que se realizaron en Europa (estudios PTI, IDP y PDIC), Japón (estudios IDP y PDIC) y en los Estados Unidos (estudio IDP y PDIC). 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).

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, 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 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.

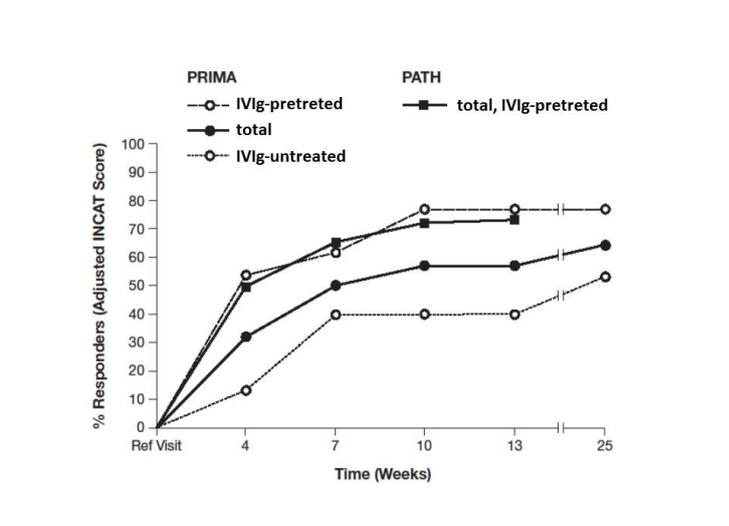
En un segundo estudio clínico, prospectivo, multicéntrico, aleatorio, controlado con placebo PATH [Polineuropatía y tratamiento con Hizentra], 207 sujetos con PDIC se trataron con Privigen en la fase previa a la aleatorización en el estudio. Todos los sujetos con tratamiento previo con IgIV, durante 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 de 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.

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 ni en el perfil de seguridad entre los pacientes adultos y pediátricos que participaron en el estudio.

Farmacocinética

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

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)
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} (semivida) en días	36.6 (20.6-96.6)	31.1 (14.6-43.6)

C_{max}, concentración sérica máxima; C_{min}, concentración sérica valle (nivel mínimo); t_{1/2}, semivida de eliminación.

En el estudio pivotal 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.

Datos preclínicos

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

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

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.

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 pasivamente presentes en la sangre del paciente puede conducir a resultados de pruebas serológicas falsos positivos.

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

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

Estabilidad y condiciones especiales de conservación

Privigen es estable hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del frasco ampolla y en la caja exterior después de «CAD». Después de la fecha de caducidad (CAD) impresa no se debe usar el medicamento.

No almacenar por encima de 25 °C. No congelar.
No utilizar Privigen si ha sido congelado. No agitar.
Mantener fuera de la vista y 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.

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

Solución en frasco ampolla con tapón de hule:

- 2.5 g/25 ml
- 5 g/50 ml
- 10 g/100 ml
- 20 g/200 ml

Fabricado por:

CSL Behring AG

Berna, Suiza

Fecha de revisión de la información

Diciembre de 2019