

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Privigen 100 mg/ml solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Inmunoglobulina humana normal (IgIV)*.

Un ml contiene:

Inmunoglobulina humana normal 100 mg
(pureza de al menos 98% IgG)

Cada vial de 25 ml de solución contiene: 2,5 g de inmunoglobulina humana normal

Cada vial de 50 ml de solución contiene: 5 g de inmunoglobulina humana normal

Cada vial de 100 ml de solución contiene: 10 g de inmunoglobulina humana normal

Cada vial de 200 ml de solución contiene: 20 g de inmunoglobulina humana normal

Cada vial de 400 ml de solución contiene: 40 g de inmunoglobulina humana normal

Distribución de las subclases de IgG (valores aproximados):

IgG₁ 69 %

IgG₂ 26 %

IgG₃ 3 %

IgG₄ 2 %

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

*Producido a partir de plasma de donantes humanos.

Excipientes con efectos conocidos:

Privigen contiene aproximadamente 250 mmol/l (rango: de 210 a 290) de L-prolina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

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

Privigen es isotónico, con una osmolalidad aproximada de 320 mOsmol/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con alteración en la producción de anticuerpos (ver sección 4.4).
- Inmunodeficiencias secundarias (IDS) en pacientes que sufren infecciones graves o recurrentes, tratamiento antimicrobiano ineficaz y fallo comprobado de anticuerpos específicos (PSAF)* o IgG nivel sérico de <4 g/l.

*PSAF = incapacidad de acumular al menos un aumento de 2 veces en el título de anticuerpos IgG frente a polisacáridos neumocócicos y vacunas de antígenos polipeptídicos.

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

- Púrpura trombocitopénica inmune (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 (en combinación con ácido acetilsalicílico: ver sección 4.2.).
- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC). La experiencia es limitada en el uso de las inmunoglobulinas intravenosas en niños con PDIC.
- Neuropatía motora multifocal (NMM)

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento restitutivo debe ser iniciado y supervisado por un médico que posea experiencia en el tratamiento de inmunodeficiencias.

Posología

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

En el tratamiento restitutivo, puede ser necesario individualizar la posología para cada paciente, dependiendo de la respuesta clínica. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con sobrepeso o bajo peso. Las siguientes pautas de dosificación se proporcionan como guía.

Tratamiento restitutivo en síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP)

La pauta de dosificación debe alcanzar una concentración mínima de IgG (determinada antes de la siguiente perfusión) por lo menos de 6 g/l o dentro del rango de referencia normal para la edad de la población. Se precisan de tres a seis meses después del inicio del tratamiento para que se produzca el reequilibrio. La dosis inicial recomendada es de 0,4 a 0,8 g/kg de peso corporal en una sola dosis, y después, por lo menos 0,2 g/kg de peso corporal cada 3 a 4 semanas.

La dosis necesaria para alcanzar una concentración mínima de IgG de 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 de IgG se deben medir y evaluar en combinación con la incidencia de infección. Para reducir la tasa de infecciones bacterianas, puede ser necesario aumentar la dosis y apuntar a niveles mínimos más altos.

Inmunodeficiencias secundarias (como se define en 4.1)

El régimen de dosis debe alcanzar un nivel mínimo de IgG (medido antes de la siguiente perfusión) de al menos 6 g/l o dentro del rango de referencia normal para la edad de la población. La dosis recomendada es de 0,2 - 0,4 g/kg de peso corporal cada tres a cuatro semanas.

Los niveles mínimos de IgG deben medirse y evaluarse junto con la incidencia de infección. La dosis debe ajustarse según sea necesario para lograr una protección óptima contra las infecciones, un aumento puede ser necesario en pacientes con infección persistente; se puede considerar una reducción de la dosis cuando el paciente permanece libre de infección.

Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)

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 durante 2 a 5 días.

El tratamiento se puede repetir si se producen recidivas.

Síndrome de Guillain-Barré

0,4 g/kg de peso corporal al día, durante 5 días (posible repetición de la dosificación en caso de recidiva).

Enfermedad de Kawasaki

Se debe administrar 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.

El efecto del tratamiento se debe evaluar después de cada ciclo; si no se observa ningún efecto del tratamiento después de 6 meses, se debe interrumpir el tratamiento.

Si el tratamiento es efectivo, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto a la discreción de los médicos en función de la respuesta del paciente y la respuesta de mantenimiento. La dosificación y los intervalos pueden tener que ser adaptados según el curso individual de la enfermedad.

Neuropatía motora multifocal (NMM)

Dosis inicial: 2 g/kg administrada durante 2-5 días consecutivos.

Dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.

El efecto del tratamiento debe ser evaluado después de cada ciclo. Si se observa un efecto de tratamiento insuficiente después de 6 meses, el tratamiento se debe suspender.

Si el tratamiento es efectivo, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto a la discreción de los médicos en función de la respuesta del paciente. La dosificación y los intervalos pueden tener que ser adaptados según el curso individual de la enfermedad.

Las recomendaciones posológicas se resumen en el siguiente cuadro:

Indicación	Dosis	Frecuencia de las inyecciones
Tratamiento restitutivo		
Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP)	Dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg peso corporal Dosis de mantenimiento: 0,2 - 0,8 g/kg peso corporal	Cada 3 a 4 semanas, a fin de obtener concentraciones mínimas de IgG de por lo menos 6 g/l
Inmunodeficiencias secundarias (como se define en 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg peso corporal	Cada 3 a 4 semanas para obtener niveles mínimos de IgG de al menos 6 g/l
Inmunomodulación		
Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)	0,8 - 1 g/kg peso corporal o 0,4 g/kg peso corporal al día	En el primer día, posiblemente repetido una vez en un plazo de 3 días Durante 2 a 5 días
Síndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg peso corporal al día	Durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg peso corporal	En una dosis, asociado a ácido acetilsalicílico
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)*	Dosis inicial: 2 g/kg de peso corporal Dosis de mantenimiento: 1 g/kg de peso corporal	En dosis divididas durante 2-5 días Cada 3 semanas durante 1-2 días
Neuropatía motora multifocal (NMM)	Dosis inicial: 2 g/kg peso corporal Dosis de mantenimiento: 1 g/kg peso corporal o 2 g/kg peso corporal	Durante 2 a 5 días consecutivos Cada 2 a 4 semanas o cada 4 a 8 semanas durante 2 a 5 días

*La dosis está basada en la dosis usada en los estudios clínicos realizados con Privigen. La duración del tratamiento más allá de 25 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.

Población pediátrica

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.

Insuficiencia hepática

No hay evidencia disponible para requerir un ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

Ningún ajuste de dosis a menos que esté clínicamente justificado, ver sección 4.4.

Población de edad avanzada

Ningún ajuste de dosis a menos que esté clínicamente justificado, ver sección 4.4.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Privigen se debe perfundir por vía intravenosa a una velocidad inicial de perfusión es de 0,3 ml/kg de peso corporal por hora durante aproximadamente 30 minutos. Si se tolera bien (ver sección 4.4), la velocidad de administración se puede ir aumentando de forma gradual hasta 4,8 ml/kg de peso corporal por hora.

En pacientes con inmunodeficiencia primaria que han tolerado bien la velocidad de perfusión de 4,8 ml/kg de peso corporal por hora, la velocidad puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 7,2 ml/kg de peso corporal por hora.

Si se desea proceder a una dilución antes de la perfusión, Privigen se puede diluir con una solución de glucosa al 5% hasta obtener una concentración final de 50 mg/ml (5%). Las instrucciones se incluyen en la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo (inmunoglobulinas humanas) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver también sección 4.4).

Pacientes con deficiencia selectiva de IgA que desarrollaron anticuerpos contra IgA, ya que la administración de un producto que contiene IgA puede provocar anafilaxia.

Pacientes con hiperprolinemia tipo I o II.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Algunas reacciones adversas graves pueden estar relacionadas con la velocidad de perfusión. La velocidad de perfusión recomendada que se indica en el apartado 4.2 debe respetarse estrictamente. Los pacientes se deben monitorizar estrechamente durante todo el periodo de perfusión, y se debe observar cuidadosamente la presencia de cualquier síntoma.

Algunas reacciones adversas pueden producirse con mayor frecuencia:

- En caso de velocidad de perfusión alta.
- En pacientes con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, con o sin deficiencia de IgA.

- En los pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en casos muy infrecuentes, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando ha transcurrido un tiempo prolongado desde la perfusión anterior.

Con frecuencia, las posibles complicaciones pueden evitarse, comprobando que:

- Los pacientes no sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal, mediante la perfusión inicial lenta del producto (0,3 ml/kg de peso corporal por hora).
- Durante todo el periodo de perfusión, se vigile minuciosamente la presencia de cualquier síntoma en los pacientes. En particular, que los pacientes que no hayan recibido nunca tratamiento con inmunoglobulina humana normal, los pacientes a los que se cambie el tratamiento con otro producto de IgIV, o cuando haya transcurrido un periodo prolongado desde la perfusión anterior, se les vigile durante la primera perfusión y durante la primera hora después de esta primera perfusión, a fin de detectar posibles signos adversos. Se debe observar a todos los demás pacientes por lo menos durante 20 minutos después de la administración.

En el caso de que se produzca una reacción adversa, se reducirá la velocidad de administración o se interrumpirá la perfusión. El tratamiento necesario depende de la naturaleza y de la gravedad de las reacciones adversas.

En todos los pacientes, la administración de IgIV requiere

- una hidratación adecuada antes de iniciar la perfusión de IgIV,
- una monitorización adecuada de la diuresis,
- una monitorización de los niveles de creatinina en suero,
- evitar el uso concomitante de diuréticos del asa (ver sección 4.5.).

En el caso de pacientes que padecen diabetes mellitus y requieren la dilución de Privigen a concentraciones más bajas, debe tenerse en cuenta la presencia de glucosa en el diluyente recomendado.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad verdadera son poco frecuentes y se producen en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

La IgIV no está indicada en pacientes con deficiencia de IgA selectiva en la que la deficiencia de IgA es la única anomalía reseñable.

Raramente, la inmunoglobulina humana normal puede ocasionar un descenso de la presión arterial con reacciones anafilactoides, incluso en los casos de pacientes que han tolerado bien un tratamiento anterior con inmunoglobulina humana normal.

Si se produce un choque, se debe administrar el tratamiento médico habitual para estados de choque.

Anemia hemolítica

Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos eritrocíticos 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 productivo de Privigen incluye una etapa de cromatografía de inmunoafinidad (IAC, por sus siglas en inglés) que reduce específicamente los anticuerpos de los grupos sanguíneos A y B (isoaglutininas A y B). Los datos clínicos con Privigen producido con la etapa IAC muestran reducciones estadísticamente significativas de la anemia hemolítica (ver sección 4.8, sección 5).

Se han producido casos aislados de disfunción renal/insuficiencia renal relacionados con la hemólisis, así como de coagulación intravascular diseminada y muerte.

Los siguientes factores de riesgo están asociados al desarrollo de hemólisis: altas dosis, independientemente de si se han administrado de una vez o divididas a lo largo de varios días; grupo sanguíneo distinto de 0 y estados inflamatorios subyacentes. Puesto que este acontecimiento se comunicó con frecuencia en pacientes con un grupo sanguíneo distinto de cero que recibieron altas dosis para indicaciones que no sean la IDP, se recomienda una vigilancia más estricta. La hemólisis se ha notificado raramente en pacientes que reciben un tratamiento restitutivo para la IDP.

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 o después de la perfusión de IgIV, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento con IgIV (ver también sección 4.8).

Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se han notificado casos de síndrome de meningitis aséptica en asociación con el tratamiento con IgIV (ver sección 4.8). El síndrome comienza por lo general entre varias horas y dos días después de iniciar el tratamiento con IgIV. Los síntomas pueden incluir dolor de cabeza severo, rigidez de nuca, somnolencia, fiebre, fotofobia, náuseas y vómitos. Los estudios del líquido cefalorraquídeo han encontrado con frecuencia la presencia de pleocitos con niveles de hasta varios miles de células por mm^3 , predominantemente de la serie granulocítica, así como niveles elevados de proteínas con valores de hasta varios cientos de mg/dl .

El SMA puede producirse más frecuentemente en asociación con un tratamiento de altas dosis (2 g/kg de peso corporal) de IgIV y/o infusión rápida (ver secciones 4.2 y 4.4).

Los pacientes que presenten estos signos y síntomas se deben someter a un examen neurológico completo, incluidos estudios del LCR, para descartar otras causas de meningitis.

La interrupción del tratamiento con IgIV ha dado lugar a la remisión de la SMA en varios días sin secuelas.

Los pacientes con recurrencia de SMA en asociación con el tratamiento de IVIg deben ser monitorizados ante la aparición o el empeoramiento de síntomas que potencialmente progresen a edema cerebral. El edema cerebral conlleva el riesgo de un desenlace fatal.

Tromboembolia

Hay pruebas clínicas de una relación entre la administración de IgIV y la aparición de episodios tromboembólicos como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (incluido ictus), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, que se supone que están relacionados con un incremento relativo de la viscosidad de la sangre producido por la administración de una cantidad elevada de inmunoglobulina a pacientes de riesgo. Debe tenerse cuidado al recetar y perfundir IgIV en los pacientes obesos y en los pacientes con factores de riesgo preexistentes para episodios trombóticos (por ejemplo, edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de vasculopatía o episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofilicos adquiridos o hereditarios, pacientes con períodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave, pacientes con incremento de la viscosidad de la sangre).

En pacientes con riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos de IgIV deben administrarse a la velocidad mínima de perfusión y a la menor dosis posible basadas en el juicio clínico.

Insuficiencia renal aguda

Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en los pacientes que reciben tratamiento con IgIV. En la mayoría de los casos se han identificado factores de riesgo, como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos o edad superior a 65 años.

Los parámetros renales se deben evaluar antes de la perfusión de IgIV, particularmente en los pacientes que se considere que tienen un riesgo potencial aumentado de desarrollar insuficiencia renal aguda, y de nuevo a intervalos apropiados.

En caso de insuficiencia renal, debe plantearse la interrupción de la administración de IgIV. Si bien estas notificaciones de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado al uso de muchos medicamentos con IgIV autorizados que contienen varios excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, los que contienen sacarosa como estabilizante representaron una cantidad desproporcionada del número total. En los pacientes con riesgo puede plantearse el uso de medicamentos con IgIV que no contienen sacarosa. Privigen no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda, los medicamentos con IgIV deben administrarse a la mínima velocidad de perfusión y a la mínima dosis posible basadas en el juicio clínico.

Lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI)

En pacientes que reciben IgIV, ha habido algunos informes de edema pulmonar agudo no cardiogénico [lesión pulmonar aguda relacionada con transfusiones (TRALI, por sus siglas en inglés)]. TRALI se caracteriza por hipoxia severa, disnea, taquipneea, cianosis, fiebre e hipotensión. Los síntomas de TRALI se desarrollan generalmente durante o dentro de las 6 horas posteriores a una transfusión, a menudo en 1-2 horas.

Por lo tanto, los receptores de IgIV deben ser monitorizados y la perfusión de IgIV se debe detener inmediatamente en caso de reacciones adversas pulmonares. TRALI es una afección potencialmente mortal que requiere la gestión inmediata de la unidad de cuidados intensivos.

Interferencia con las pruebas serológicas

Después de la inyección de inmunoglobulina, el aumento transitorio de diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva que se produce en la sangre del paciente puede dar lugar a resultados positivos confusos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitarios, como A, B, D, puede interferir con algunas pruebas serológicas de detección de anticuerpos eritrocitarios, como son la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

Agentes transmisibles

Privigen se produce a partir de plasma humano. Entre las medidas habituales para prevenir infecciones producidas a causa del empleo de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano se cuentan la selección de los donantes, las pruebas de detección de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y en mezclas de plasmas, y la inclusión de pasos eficaces de fabricación para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, al administrar medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también es cierto en el caso de cualquier virus desconocido o emergente, o de otros agentes patógenos.

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

La experiencia clínica que existe es tranquilizadora en lo que se refiere a la ausencia de transmisión de la hepatitis A o del parvovirus B19 con inmunoglobulinas, y también se asume que el contenido de anticuerpos tiene una contribución importante para la seguridad vírica.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 2,3 mg de sodio por 100 ml, equivalente a 0,12% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Población pediátrica

Aunque se dispone de datos limitados, es de esperar que se apliquen las mismas advertencias, precauciones y factores de riesgo a la población pediátrica. En los informes de poscomercialización se observa que las indicaciones de dosis altas de IgIV en niños, particularmente en la enfermedad de Kawasaki, están asociadas con una mayor tasa de informe de reacciones hemolíticas en comparación con otras indicaciones de IgIV en niños.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas con virus atenuados vivos

La administración de inmunoglobulina puede reducir, durante un período de al menos 6 semanas y de hasta 3 meses, la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados, como la vacuna antisarampión, antirrubeola, antiparotiditis, y antivaricela. Despues 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 1 año. Por lo tanto, en los pacientes que reciban la vacuna antisarampión debe comprobarse la concentración de anticuerpos.

Diuréticos de asa

Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa.

Población pediátrica

Aunque se dispone de datos limitados, es de esperar que en la población pediátrica puedan tener lugar las mismas interacciones mencionadas en los adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de este medicamento en ensayos clínicos, en cuanto a su uso en el embarazo en los seres humanos; por lo tanto, sólo debe administrarse con precaución a las embarazadas y a las madres en periodo de lactancia. Los productos de IgIV han mostrado que atraviesan la placenta, cada vez más durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos perjudiciales sobre el curso del embarazo, ni sobre el feto o el recién nacido.

Los estudios experimentales realizados en animales sobre el excipiente L-prolina no encontraron toxicidad directa o indirecta que afectase al embarazo ni al desarrollo embrionario o fetal.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan por la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de los patógenos que tienen un portal mucoso de entrada.

Fertilidad

La experiencia clínica con las inmunoglobulinas sugiere que no cabe esperar efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Privigen sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña, p.ej. mareos (ver sección 4.8). Los pacientes que experimenten reacciones adversas durante el tratamiento deben esperar a que éstas remitan antes de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En relación con la administración intravenosa de inmunoglobulina humana pueden producirse, en ocasiones, reacciones adversas como escalofríos, cefalea, mareos, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión arterial y lumbalgia moderada,

En casos muy infrecuentes, las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar 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 la inmunoglobulina humana normal se han observado casos de meningitis aséptica reversible y casos muy infrecuentes de reacciones cutáneas transitorias (incluido lupus eritematoso cutáneo; frecuencia no conocida).

Se han observado reacciones hemolíticas reversibles, especialmente entre pacientes de los grupos sanguíneos A, B y AB en el tratamiento inmunomodulatorio. En raras ocasiones se podría desarrollar anemia hemolítica que precise transfusión tras el tratamiento con altas dosis de IgIV (ver sección 4.4).

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

Muy infrecuentes: Lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI) y reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Para obtener información en cuanto a la seguridad con los agentes transmisibles, ver sección 4.4.

Tabla de las reacciones adversas

Se realizaron siete ensayos clínicos con Privigen, los cuales incluyeron pacientes con IDP, PTI y PDIC. En el ensayo pivotal de inmunodeficiencia primaria, 80 pacientes fueron incluidos y tratados con Privigen. De estos, 72 completaron los 12 meses de tratamiento. En el estudio de extensión de inmunodeficiencia primaria, 55 pacientes fueron incluidos y tratados con Privigen. Otro ensayo clínico incluyó a 11 pacientes con IDP en Japón. Dos estudios de PTI se realizaron con 57 pacientes cada uno. Dos estudios PDIC se realizaron con 28 y 207 pacientes, respectivamente.

La mayor parte de las reacciones adversas (RA) observadas en los siete ensayos clínicos fueron de naturaleza leve a moderada.

La tabla siguiente muestra un resumen de las RA observadas en los siete ensayos clínicos, clasificadas de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC), Nivel de Término Preferido (PT) y frecuencia.

Las frecuencias se evaluaron según la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$). Para las notificaciones de RA espontáneas de poscomercialización, la frecuencia se clasifica como no conocida.

En cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia.

Sistema MedDRA de clasificación de órganos (SOC)	Reacción adversa	Frecuencia por paciente	Frecuencia por perfusión
Infecciones e infestaciones	Meningitis aséptica	Poco frecuentes	Raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, hemólisis (incluyendo anemia hemolítica) ^β , leucopenia	Frecuentes	Poco frecuentes
	Anisocitosis (incluyendo microcitosis)	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Trombocitosis		Raras
	Recuento de neutrófilos disminuido	No conocida	No conocida
Trastorno del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes	Poco frecuentes
	Choque anafiláctico	No conocida	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea (incluyendo cefalea sinusal, migraña, molestias craneales, cefalea tensional)	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Mareos (incluyendo vértigo)	Frecuentes	Poco frecuentes
	Somnolencia	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Tremores		Raras
Trastornos cardíacos	Palpitaciones, taquicardia	Poco frecuentes	Raras
Trastornos vasculares	Hipertensión, rubefacción (incluyendo acaloramiento, hiperemia),	Frecuentes	Poco frecuentes
	Hipotensión		Raras
	Acontecimientos tromboembólicos, vasculitis (incluyendo trastorno vascular periférico)	Poco frecuentes	Raras
	Lesión pulmonar aguda producida por transfusión	No conocida	No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (incluyendo dolor torácico, malestar torácico, respiración dolorosa)	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, diarrea	Frecuentes	Frecuentes
	Dolor abdominal		Poco frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia	Frecuentes	Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastorno de la piel (incluyendo erupción, prurito, urticaria, erupción maculopapular, eritema, exfoliación de la piel)	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (incluyendo espasmos musculares, rigidez musculoesquelética, dolor musculoesquelético)	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria, creatinina elevada en sangre	Poco frecuentes	Raras
	Insuficiencia renal aguda	No conocida	No conocida

Sistema MedDRA de clasificación de órganos (SOC)	Reacción adversa	Frecuencia por paciente	Frecuencia por perfusión
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor (incluyendo dolor de espalda, dolor en extremidades, artralgia, dolor de cuello, dolor facial), pirexia (incluyendo escalofríos), enfermedad de tipo gripal (incluyendo nasofaringitis, dolor faringolaríngeo, vesiculación orofaríngea, sensación de presión en la garganta).	Muy frecuentes	Frecuentes
	Fatiga	Frecuentes	Frecuentes
	Astenia (incluyendo debilidad muscular)		Poco frecuentes
	Dolor en el lugar de la inyección (incluyendo molestias en el lugar de perfusión)	Poco frecuentes	Raras
Exploraciones complementarias	Disminución de la hemoglobina (incluyendo disminución del recuento de hematíes, disminución del hematocrito), prueba de Coombs (directa) positiva incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa, incremento de la lactato deshidrogenasa en sangre.	Frecuentes	Poco frecuentes

⁸ La frecuencia se calcula en base a los estudios completados antes de la implementación de la etapa de reducción de isoaglutininas por cromatografía de inmunoafinidad (IAC) en la fabricación de Privigen. En un estudio de seguridad posautorización (PASS): "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 de cohorte observacional basado en hospitales en los EE.UU.", que evaluó los datos de 7.759 pacientes que recibieron Privigen, identificando 4 casos de anemia hemolítica después de la IAC versus 9.439 pacientes que recibieron Privigen identificando 47 casos de anemia hemolítica antes de la IAC (valor basal), se demostró una reducción estadísticamente significativa del 89% en la tasa general de anemia hemolítica probable basada en una tasa de incidencia de 0,11 ajustado para el entorno hospitalario/ambulatorio, la edad, el sexo, la dosis de Privigen y la indicación de uso de Privigen (valor p unilateral <0,01). Los casos probables de anemia hemolítica se definieron mediante los códigos de alta hospitalaria de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE)-9 o CIE-10 específicos para la anemia hemolítica. Los posibles casos de anemia hemolítica consistieron en una reacción transfusional no especificada identificada mediante los códigos de alta de la CIE-9 o la CIE-10 o mediante la revisión de las descripciones de los cargos hospitalarios en asociación temporal con una haptoglobina, una prueba de antiglobulina directa o antiglobulina indirecta realizada en el estudio de la anemia hemolítica.

Para seguridad en relación con los agentes transmisibles e información adicional sobre los factores de riesgo, ver sección 4.4.

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. Ver la sección 4.4 para más información sobre los factores de riesgo y las recomendaciones de monitorización.

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 nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: sueros inmunes e inmunoglobulinas: inmunoglobulinas humanas normales, para administración intravascular, código ATC: J06BA02.

La inmunoglobulina humana normal contiene principalmente inmunoglobulina G (IgG) con un espectro amplio de anticuerpos contra agentes infecciosos.

La inmunoglobulina humana normal contiene los anticuerpos IgG presentes en la población normal. Por lo general, se prepara a partir de mezcla de plasmas procedente de una cantidad no inferior a 1.000 donantes. Tiene una distribución de subclases de inmunoglobulina G estrechamente proporcional a la del plasma humano nativo. Las dosis adecuadas de este medicamento pueden restablecer las concentraciones anormalmente bajas de inmunoglobulina G hasta los valores normales y ayudar, por tanto, contra las infecciones.

El mecanismo de acción en indicaciones distintas al tratamiento restitutivo no se ha aclarado completamente, pero incluye efectos inmunomoduladores.

La seguridad y la eficacia de Privigen se evaluaron en 7 ensayos prospectivos, de diseño abierto, con un solo grupo y multicéntricos, realizados en Europa (ensayos de PTI, IDP y PDIC), Japón (ensayos de IDP y PDIC) y Estados Unidos (ensayos de IDP y PDIC).

Se recopilaron datos de seguridad adicionales en un estudio de seguridad posautorización (PASS), un ensayo observacional multicéntrico en pacientes con diversas afecciones inmunológicas realizado en Estados Unidos.

IDP

El estudio pivotal de inmunodeficiencia primaria incluyó un total de 80 pacientes con edades comprendidas entre 3 y 69 años de edad. 19 niños (3 a 11 años), 12 adolescentes (12 a 16 años) y 49 adultos fueron tratados con Privigen durante 12 meses. Se administraron 1038 perfusiones, 272 (en 16 pacientes) en la pauta cada 3 semanas y 766 (en 64 pacientes) en la pauta cada 4 semanas. Las medianas de las dosis administradas en las pautas de tratamiento cada 3 semanas y cada 4 semanas fueron casi idénticas entre sí (428,3 frente a 440,6 mg de IgG/kg de peso corporal).

El estudio de extensión de inmunodeficiencia primaria incluyó un total de 55 pacientes con edades comprendidas entre 4 y 81 años de edad. 13 niños (3 a 11 años), 8 adolescentes (12 a 15 años) y 34 adultos fueron tratados con Privigen durante 12 meses. Se administraron 771 perfusiones y la mediana de la dosis administrada fue de 492,3 mg de IgG/kg de peso corporal.

PTI

En el estudio pivotal de púrpura trombocitopénica inmune, un total de 57 pacientes con edades comprendidas entre 15 y 69 años fueron tratados con 2 perfusiones de Privigen con un total de 114 perfusiones. La dosis programada de 1 g/kg de peso corporal por perfusión se observó estrictamente en todos los pacientes (mediana de 2.000 mg de IgG/kg de peso corporal).

En el segundo estudio de PTI, 57 pacientes con PTI (recuento bajos de plaquetas $\leq 30 \times 10^9/l$) con edades comprendidas entre los 18 y 65 años fueron tratados con Privigen a 1 g/kg de peso corporal. En el día 3, los pacientes podían recibir una segunda dosis de 1 g/kg de peso corporal, para los pacientes con un recuento de plaquetas de $<50 \times 10^9/l$ en el 3r día esta segunda dosis era obligatoria.

En general, el recuento de plaquetas de 42 sujetos (74%) aumentó al menos una vez a $\geq 50 \times 10^9/l$ dentro de los 6 días después de la primera perfusión, que estaba dentro del rango esperado. Después de la primera dosis, una segunda dosis en sujetos con recuentos plaquetarios de $\geq 50 \times 10^9/l$ proporcionó un beneficio adicional relevante en términos de aumentos más elevados y de mayor duración en el recuento de plaquetas en comparación con una sola dosis. En sujetos con recuentos plaquetarios de $<50 \times 10^9/l$ después de la primera dosis, el 30% mostró una respuesta plaquetaria de $\geq 50 \times 10^9/l$ después de la segunda dosis obligatoria.

PDIC

En el primer estudio de la PDIC, un estudio multicéntrico, prospectivo de diseño abierto (estudio PRIMA sobre el impacto de Privigen en la movilidad y la autonomía), 28 pacientes (13 sujetos que habían recibido IgIV con anterioridad y 15 sujetos que no) fueron tratados con una dosis de carga de Privigen de 2 g/kg de peso corporal administrados durante un periodo de 2 a 5 días, seguida de 6 dosis de mantenimiento de 1 g/kg de peso corporal durante 1-2 días cada tres semanas. Los pacientes tratados con anterioridad fueron retirados de la IgIV hasta que se confirmó el deterioro antes de comenzar con Privigen. En la escala ajustada de 10 puntos INCAT (causa y tratamiento de la neuropatía inflamatoria) 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]). 9 pacientes respondieron después de recibir la dosis de inducción inicial en la semana 4 y 16 pacientes respondieron en la semana 10.

La fuerza muscular medida por la puntuación del MRC (Consejo de investigación médica, por sus siglas en inglés), mejoró en todos los pacientes en 6,9 puntos (intervalo de confianza del 95% [4,11, 9,75], en los pacientes tratados con anterioridad en 6,1 puntos (intervalo de confianza del 95% [2,72, 9,44] y en pacientes no tratados en 7,7 puntos (intervalo de confianza del 95% [2,89, 12,44]. La tasa de respuesta del MRC, un aumento de, al menos, 3 puntos, fue del 84,8%, que fue similar en pacientes tratados previamente (81,5% [58,95, 100,00] y en pacientes no tratados (86,7% [69,46, 100,00]). En pacientes definidos como no respondedores de INCAT, la fuerza muscular mejoró en 5,5 puntos (intervalo de confianza del 95% [0,6, 10,2]) en comparación con los respondedores de INCAT (7,4 puntos (intervalo de confianza del 95% [4,0, 11,7]).

En un segundo estudio clínico prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo (Polineuropatía y Tratamiento con Hizentra, ensayo PATH), 207 sujetos con PDIC fueron tratados con Privigen en la fase pre-aleatorización del estudio. Todos los sujetos con un tratamiento previo con IgIV de al menos 8 semanas y con una dependencia de IgIV confirmada por un deterioro clínicamente evidente durante una fase de retirada de IgIV de hasta 12 semanas, recibieron una dosis de carga de Privigen de 2 g/kg pc seguido de hasta 4 dosis de mantenimiento de Privigen de 1 g/kg pc cada 3 semanas hasta las 13 semanas.

Después del deterioro clínico durante la fase de retirada de IgIV, la mejoría clínica de la PDIC se definió principalmente por una disminución de ≥ 1 punto a la puntuación ajustada INCAT. Las medidas adicionales de la mejora de la PDIC fueron un aumento de la puntuación de R-ODS (Rasch-built Global Disability Scale) de ≥ 4 puntos, un aumento promedio de la fuerza de prensión de ≥ 8 kPa o un aumento de la puntuación acumulada del MRC de ≥ 3 puntos. En general, el 91% de los sujetos

(188 pacientes) mostraron mejoría en al menos uno de los criterios anteriores a la semana 13. Con la puntuación ajustada INCAT, la tasa de respuesta a la semana 13 fue del 72,9% (151/207 pacientes), y 149 pacientes respondieron ya a la semana 10. Un total de 43 de los 207 pacientes lograron una mejora del estado de la PDIC, comparado con su estado de PDIC en la entrada del estudio. La mejoría media al final del período de tratamiento en comparación con la visita de referencia fue de 1,4 puntos en el PRIMA (1,8 puntos en sujetos tratados previamente con IgIV) y 1,2 puntos en el estudio PATH.

En PRIMA, el porcentaje de respondedores en la puntuación total del Consejo de Investigación Médica (MRC) (definida como un aumento de ≥ 3 puntos) fue del 85% (87% en los no tratados con IgIV y 82% en los tratados previamente con IgIV) y del 57% en PATH. La mediana de tiempo global para la primera respuesta de puntuación acumulada de MRC en PRIMA fue de 6 semanas (6 semanas en los no tratados con IgIV y 3 semanas en los tratados previamente con IgIV) y de 9,3 semanas en PATH. La puntuación acumulada de MRC en PRIMA mejoró en 6,9 puntos (7,7 puntos para IgIV sin tratamiento y 6,1 puntos para IgIV tratados previamente) y 3,6 puntos en PATH.

La fuerza de prensión de la mano dominante mejoró en 14,1 kPa (17,0 kPa en los no tratados previamente con IgIV y 10,8 kPa en sujetos tratados previamente con IgIV) en el estudio PRIMA, mientras que en PATH la fuerza de prensión de la mano dominante mejoró en 12,2 kPa. Para la mano no dominante se observaron resultados similares en los ensayos PRIMA y PATH.

El perfil de eficacia y seguridad en los estudios PRIMA y PATH en pacientes con PDIC fueron comparables en conjunto.

Estudio de seguridad posautorización (PASS)

En un estudio de seguridad posautorización (PASS) de cohorte hospitalario observacional, se evaluó el riesgo de anemia hemolítica después del tratamiento con Privigen en pacientes con diversas afecciones inmunológicas desde el 1 de enero de 2008 al 30 de abril de 2019. El riesgo de anemia hemolítica se evaluó antes (valor basal) y después de la implementación de una medida de minimización de riesgos, la introducción de la etapa de Cromatografía de Inmunoafinidad (IAC) en el proceso de fabricación de Privigen. Los casos probables de anemia hemolítica se definieron mediante un código de alta hospitalaria CIE-9 o CIE-10 específico para anemia hemolítica. (Los posibles casos de anemia hemolítica consistieron en una reacción transfusional no especificada identificada a través de los códigos de alta de la CIE-9 o CIE-10 o mediante la revisión de las descripciones de los cargos hospitalarios en asociación temporal con una haptoglobina, una prueba de antiglobulina directa o antiglobulina indirecta realizada en el diagnóstico de hemolítica anemia).

Una reducción estadísticamente significativa de la tasa de anemia hemolítica del 89% (basada en una tasa de incidencia de 0,11; ajustada para el entorno hospitalario/ambulatorio, la edad, el sexo, la dosis de Privigen y la indicación para el uso de Privigen; valor de p unilateral $<0,01$) se observó después de la implementación de la etapa de IAC en comparación con el valor basal:

	Valor basal	IAC
Periodo [◊]	1 enero 2008-31 diciembre 2012	1 octubre 2016-30 abril 2019
Mediana de títulos anti-A [£]	1:32	1:8
Mediana de títulos anti-B [£]	1:16	1:4
Casos probables de anemia hemolítica [¤]	47	4
Número de pacientes (n)	n=9439	n=7759
Tasa bruta de incidencia de anemia hemolítica probable [¤] por 10.000 pacientes-días en riesgo	0,74 95% CI ^{&} : 0,54-0,98	0,08 95% CI: 0,02-0,20
Reducción de la tasa de incidencia de anemia hemolítica probable [¤] frente al valor basal	-	89%
Tasa de incidencia ajustada [§] de anemia hemolítica frente al valor inicial	-	0,11 95% CI: 0,04-0,31, valor p unilateral: <0,01

[◊] La exclusión de donantes de plasma sanguíneo humano con títulos altos de anti-A realizada entre el 1 de octubre de 2013 y el 31 de diciembre de 2015 como medida inicial de minimización del riesgo de anemia hemolítica, indicó una reducción del 38% en la incidencia probable de anemia hemolítica en comparación con el valor inicial, y fue reemplazada posteriormente por la etapa de IAC en el proceso de fabricación de Privigen, como se indica anteriormente.

[£] Mediana de títulos de isoaglutininas medidos por método de prueba directo según Farmacopea Europea.

[¤] Caso probable de anemia hemolítica: definido por un código de alta hospitalaria CIE-9 o CIE-10 específico para anemia hemolítica y la aparición durante el intervalo de tiempo desde la primera perfusión hasta 30 días después de la última perfusión, si se administraron >1 perfusiones de Privigen.

[&] Intervalo de confianza.

[§] Ajustado para: entorno hospitalario/ambulatorio, edad, sexo, dosis de Privigen e indicación para el uso de Privigen.

La reducción en la tasa de incidencia probable de anemia hemolítica después de la implementación de IAC en comparación con el valor inicial fue especialmente pronunciada en pacientes tratados con dosis de Privigen $\geq 0,75$ g/kg de peso corporal.

Además, se identificaron 28 pacientes pediátricos con PDIC <18 años durante todo el período de estudio desde el 1 de enero de 2008 hasta el 30 de abril de 2019. Ningún paciente pediátrico con PDIC de los que recibieron un total de 486 administraciones de Privigen experimentó anemia hemolítica, SMA, insuficiencia renal aguda, reacción anafiláctica grave o un evento tromboembólico. Dos pacientes experimentaron una reacción anafiláctica moderada, equivalente al 0,4% de todas las administraciones de Privigen.

Población pediátrica

No se observaron diferencias en las propiedades farmacodinámicas o en el perfil de seguridad entre los pacientes adultos y pediátricos del estudio.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La inmunoglobulina humana normal está biodisponible inmediata y completamente en la circulación del receptor después de la administración intravenosa.

Distribución

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.

Eliminación

Los complejos IgG e IgG se degradan en las células del sistema reticuloendotelial. La semivida puede variar de un paciente a otro. En un estudio clínico en pacientes con inmunodeficiencia primaria se determinaron los parámetros farmacocinéticos de Privigen (ver sección 5.1). Veinticinco pacientes (de 13 - 69 años) participaron en la evaluación farmacocinética. En este estudio, la mediana de la semivida de Privigen en los pacientes con IDP fue de 36,6 días. Se realizó un estudio clínico adicional en trece pacientes con inmunodeficiencia primaria (3-65 años). En este estudio, la mediana de la semivida de Privigen fue de 31,1 días (ver la siguiente tabla).

Parámetros farmacocinéticos de Privigen en pacientes con inmunodeficiencia primaria

Parámetro	Estudio pivotal (N= 25) ZLB03 002CR Mediana (límites)	Estudio de extensión (N= 13) ZLB05 006CR Mediana (límites)
C _{máx} (máximo, g/l)	23,4 (10,4 - 34,6)	26,3 (20,9 - 32,9)
C _{min} (mínimo, g/l)	10,2 (5,8 - 14,7)	12,3 (10,4 - 18,8) (cada 3 semanas) 9,4 (7,3 - 13,2) (cada 4 semanas)
t _½ (días)	36,6 (20,6 - 96,6)	31,1 (14,6 - 43,6)

C_{máx}: concentración máxima en el suero; C_{min}: concentración mínima en el suero; t_½: semivida de eliminación.

Población pediátrica

No se observaron diferencias en los parámetros farmacocinéticos entre los pacientes adultos y pediátricos del estudio con IDP. No hay datos relativos a las propiedades farmacocinéticas en los pacientes pediátricos con PDIC.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las inmunoglobulinas son un constituyente normal del organismo humano. La L-prolina es un aminoácido fisiológico, no esencial.

Se ha evaluado la seguridad de Privigen en varios estudios preclínicos, con especial referencia al excipiente, L-prolina. Algunos estudios publicados relativos a la hiperprolinemia han demostrado que las dosis altas, a largo plazo, de L-prolina tienen efectos en el desarrollo cerebral en ratas muy jóvenes. Sin embargo, en estudios en los que se diseñó una dosificación para reflejar las indicaciones clínicas de Privigen, no se observó ningún efecto sobre el desarrollo cerebral. Los datos no clínicos no revelan ningún riesgo especial para los seres humanos, según los estudios de seguridad farmacológica y de toxicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-prolina
Agua para preparaciones inyectables
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)
Hidróxido sódico (para ajustar el pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, diluyentes o disolventes excepto los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Período de validez

3 años

Estabilidad una vez abierto el envase:

Una vez que el vial se haya perforado en condiciones asépticas, su contenido debe usarse rápidamente. Como la solución no contiene conservantes, Privigen debe perfundirse inmediatamente.

Estabilidad una vez diluido:

Si el producto se diluye a concentraciones menores (ver sección 6.6), es aconsejable utilizarlo inmediatamente después de la dilución. Se ha demostrado la estabilidad en uso de Privigen durante 10 días a 30 °C tras la dilución con una solución de glucosa al 5% hasta obtener una concentración final de 50 mg/ml (5%); sin embargo, no se ha estudiado el aspecto de la contaminación microbiana.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a una temperatura superior a 25 °C.

No congelar.

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

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento y tras su dilución, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

25 ml de solución en un vial único (vidrio de tipo I), con un tapón (elastomérico), una cápsula de cierre (de aluminio plegado), un disco “flip-off” (de plástico), etiqueta con colgador integrado.

50 o 100 ml de solución en un vial único (vidrio de tipo I o II), con un tapón (elastomérico), una cápsula de cierre (de aluminio plegado), un disco “flip-off” (de plástico), etiqueta con colgador integrado.

200 o 400 ml de solución en un vial único (vidrio de tipo II), con un tapón (elastomérico), una cápsula de cierre (de aluminio plegado), un disco “flip-off” (de plástico), etiqueta con colgador integrado.

Tamaños de envase

1 vial (2,5 g/25 ml, 5 g/50 ml, 10 g/100 ml, 20 g/200 ml o 40 g/400 ml)

3 viales (10 g/100 ml o 20 g/200 ml)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Privigen se presenta como solución lista para usar, en viales para un solo uso. El medicamento debe llevarse a temperatura ambiente (25 °C) antes de su uso. Para la administración de Privigen debe utilizarse una vía de perfusión con ventilación. Los tubos de perfusión pueden irrigarse con solución salina fisiológica o solución de glucosa al 5%. El tapón debe perforarse siempre en el centro, dentro de la zona marcada.

La solución debe ser limpia o ligeramente opalescente e incolora o amarillo pálido. Las soluciones que estén turbias o que tengan depósitos no deben utilizarse.

Si se desea una dilución, se debe utilizar 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 seguir estrictamente una técnica aséptica durante la dilución de Privigen.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Alemania

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/446/001
EU/1/08/446/002
EU/1/08/446/003
EU/1/08/446/004
EU/1/08/446/005
EU/1/08/446/006
EU/1/08/446/007

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 25 de abril de 2008
Fecha de la primera renovación: 28 de noviembre de 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10, 3000 Bern 22
Suiza

o

CSL Behring (Australia) Pty Ltd
189-209 Camp Road
Broadmeadows, Vic 3047, Australia

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe señalar el nombre y la dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

• **Liberación oficial de lotes**

De conformidad con el artículo 114 de la Directiva 2001/83/EC modificada, la liberación oficial de los lotes será realizada por un laboratorio estatal o uno designado a tal efecto.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7 de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y cualquier actualización posterior del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil de beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- Si coincide la presentación de un informe periódico de seguridad (IPS) con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Privigen 100 mg/ml solución para perfusión
inmunoglobulina humana normal (IgIV)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml contiene:
Inmunoglobulina humana normal 100 mg
Pureza de IgG ≥ 98%
IgA ≤ 25 microgramos

2,5 g/25 ml
5 g/50 ml
10 g/100 ml
20 g/200 ml
40 g/400 ml

Se colocará en la esquina superior derecha de la cara principal de la caja para señalar el contenido y el volumen totales del envase.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-prolina, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico, hidróxido sódico.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión (al 10%)

Contiene un vial.
Contiene 3 viales.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para uso únicamente por vía intravenosa.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a una temperatura superior a 25 °C.

No congelar.

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

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Titular de la autorización de comercialización:

CSL Behring GmbH

D-35041 Marburg

Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/446/001 5 g/50 ml

EU/1/08/446/002 10 g/100 ml

EU/1/08/446/003 20 g/200 ml

EU/1/08/446/004 2,5 g/25 ml

EU/1/08/446/005 10 g/100 ml (tamaño de envase de 3 viales)

EU/1/08/446/006 20 g/200 ml (tamaño de envase de 3 viales)

EU/1/08/446/007 40 g/400 ml

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC

SN

NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Privigen 100 mg/ml solución para perfusión inmunoglobulina humana normal (IgIV)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml contiene:

Immunoglobulina humana normal 100 mg. Pureza de IgG \geq 98%. IgA \leq 25 microgramos.

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

40 g/400 ml

Se colocará en la esquina superior derecha de la etiqueta para señalar el contenido y el volumen totales del envase.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

L-prolina, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico, hidróxido sódico.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión (al 10%)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para uso únicamente por vía intravenosa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a una temperatura superior a 25 °C. No congelar.
Mantener el vial en el cartón exterior a fin de protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

CSL Behring GmbH, D-35041 Marburg, Alemania.

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/446/001 5 g/50 ml
EU/1/08/446/002 10 g/100 ml
EU/1/08/446/003 20 g/200 ml
EU/1/08/446/004 2,5 g/25 ml
EU/1/08/446/005 10 g/100 ml (tamaño de envase de 3 viales)
EU/1/08/446/006 20 g/200 ml (tamaño de envase de 3 viales)
EU/1/08/446/007 40 g/400 ml

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Privigen 100 mg/ml (10%) solución para perfusión inmunoglobulina humana normal (IgIV)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si necesita consejo o más información, consulte a su farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Privigen y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Privigen
3. Cómo usar Privigen
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Privigen
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Privigen y para qué se utiliza

Qué es Privigen

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

Cómo actúa Privigen

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

Para qué se utiliza Privigen

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

- A) Para aumentar los niveles de inmunoglobulina anormalmente bajos de la sangre hasta valores normales (tratamiento restitutivo):
1. Pacientes que han nacido con una capacidad reducida o una incapacidad para producir inmunoglobulinas (inmunodeficiencias primarias o IDP).
 2. Pacientes con una inmunodeficiencia adquirida (IDS) que sufren infecciones graves o recurrentes, tratamiento antimicrobiano ineficaz y fallo comprobado de anticuerpos específicos (PSAF)* o IgG nivel sérico de <4 g/l.
- B) Para tratar algunos trastornos inflamatorios (inmunomodulación). Hay 5 grupos:
1. Pacientes que no tienen una cantidad suficiente de plaquetas en la sangre (Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)), y: que tienen riesgo de hemorragia o que serán intervenidos quirúrgicamente próximamente.
 2. Pacientes con síndrome de Guillain-Barré. Esta es una enfermedad aguda que se caracteriza por una inflamación de los nervios periféricos que causa debilidad muscular grave, principalmente en las extremidades inferiores y superiores.

3. Pacientes con enfermedad de Kawasaki. Esta es una enfermedad aguda que afecta principalmente a los niños de corta edad y se caracteriza por una inflamación de los vasos sanguíneos de todo el organismo.
4. Pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC). Esta es una enfermedad crónica caracterizada por una inflamación de los nervios periféricos que provoca debilidad muscular e insensibilidad, sobre todo en las piernas y en las extremidades superiores.
5. Pacientes con neuropatía motora multifocal (NMM). Esta es una enfermedad de los nervios motores con debilidad de brazos y piernas, de progresión lenta.

2. **Qué necesita saber antes de empezar a usar Privigen**

- Lea este apartado con atención. Antes de que se le administre Privigen, usted y su médico deben tener en cuenta la información que se proporciona.

No use Privigen

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

Advertencias y precauciones

¿Qué circunstancias aumentan el riesgo de presentar reacciones adversas?

- Informe a su médico o profesional de la salud antes del tratamiento si alguna de las siguientes circunstancias citadas se le aplica a usted:
- Recibe este medicamento en altas dosis en 1 o varios días y tiene un grupo sanguíneo A, B o AB o tiene alguna enfermedad inflamatoria subyacente. En estas circunstancias se ha descrito con frecuencia que las inmunoglobulinas aumentan el riesgo de destrucción de los glóbulos rojos (hemólisis).
 - Tiene exceso de peso, tiene edad avanzada, sufre diabetes, ha estado en cama un tiempo prolongado, tiene la tensión arterial elevada, su volumen sanguíneo es bajo (hipovolemia), tiene problemas con los vasos sanguíneos (enfermedades vasculares), tiene un aumento de la tendencia a la coagulación sanguínea (trombofilia o episodios trombóticos), sufre una enfermedad o un trastorno que hace que su sangre sea más densa (hiperviscosidad sanguínea). En estas circunstancias, las inmunoglobulinas pueden aumentar el riesgo de sufrir un ataque al corazón (infarto cardíaco), accidente cerebrovascular, coágulos sanguíneos en el pulmón (embolia pulmonar) o bloqueo de un vaso sanguíneo de la pierna, aunque en muy raras ocasiones.
 - Es usted diabético. Aunque Privigen no contiene azúcar, puede diluirse con una solución de azúcar especial (5% de glucosa), lo que puede afectar a los niveles de azúcar en la sangre del paciente.
 - Tiene o ha tenido problemas previos con los riñones o toma medicamentos que pueden dañar sus riñones (medicamentos nefrotóxicos). En estas circunstancias, las inmunoglobulinas pueden aumentar el riesgo de que se produzca una rápida pérdida de la función renal (insuficiencia renal aguda) grave, aunque solo en muy raras ocasiones. La pérdida de la función renal con desenlace mortal ha tenido lugar en casos aislados relacionados con la hemodiálisis.

¿Qué tipo de supervisión se requiere durante la perfusión?

Para su seguridad personal, el tratamiento con Privigen se hará bajo la supervisión de su médico o profesional de la salud. Se le observará durante toda la perfusión y por lo menos durante 20 minutos

después de su finalización. En algunos casos, pueden ser necesarias precauciones especiales. Algunos ejemplos de estas circunstancias son las siguientes:

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

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

¿Cuándo puede ser necesario ralentizar o detener la perfusión?

- Usted puede ser alérgico (hipersensible) a las inmunoglobulinas sin saberlo. No obstante, las reacciones alérgicas reales son muy raras. Estas pueden ocurrir aunque usted haya recibido anteriormente inmunoglobulinas humanas y las haya tolerado bien. Esto puede ocurrir sobre todo si ha desarrollado anticuerpos contra las inmunoglobulinas del tipo IgA. En estos casos muy infrecuentes, pueden producirse reacciones alérgicas, como una disminución repentina de la tensión arterial o shock (ver también sección 4 "Posibles efectos adversos").
- En casos muy raros, puede ocurrir una lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI) después de administrar inmunoglobulinas. Esto dará lugar a la acumulación de líquido en los espacios de aire de los pulmones (edema pulmonar no cardiogénico) no relacionado con el corazón. Usted reconocerá TRALI por una severa dificultad para respirar (dificultad respiratoria), piel azulada (cianosis), nivel de oxígeno anormalmente bajo en la sangre (hipoxia), disminución de la presión sanguínea (hipotensión) y el aumento de la temperatura corporal (fiebre). Los síntomas aparecen generalmente durante o dentro de las 6 horas después de recibir el tratamiento.
 - ➔ Informe a su médico o profesional de la salud inmediatamente si usted nota estas reacciones durante la perfusión de Privigen. Él o ella decidirá si se debe disminuir la velocidad de perfusión o detener la perfusión por completo.

Analíticas de sangre

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

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

Información sobre la seguridad respecto a las infecciones

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

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

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

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

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

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

Uso de Privigen con otros medicamentos

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

Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos que aumentan la excreción de agua de su cuerpo (diuréticos de asa) durante el tratamiento con Privigen. Su médico decidirá si debe usar o continuar el tratamiento con diuréticos de asa.

Vacunas

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

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

Embarazo y lactancia

- ➔ Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Su médico decidirá si usted puede recibir Privigen durante el embarazo o mientras esté dando el pecho.

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

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

Conducción y uso de máquinas

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

Privigen contiene prolina

No debe tomarlo si sufre de hiperprolinemia (ver también sección 2, "Qué necesita saber antes de que se le administre Privigen")

- ➔ Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 2,3 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) por 100 ml. Esto equivale al 0,12% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada para un adulto.

3. Cómo usar Privigen

Privigen está indicado únicamente para la perfusión en una vena (perfusión intravenosa). Es administrado generalmente por su médico o profesional de la salud. Su médico calculará la dosis correcta que le corresponde teniendo en cuenta su peso, las circunstancias específicas enumeradas en la sección 2, "Advertencias y precauciones" y la respuesta al tratamiento. El cálculo de la dosis para los niños y pacientes jóvenes no es diferente del de los adultos. Al comienzo de la perfusión, usted recibirá Privigen a una velocidad de perfusión lenta. Si usted tolera esto bien, su médico puede aumentar gradualmente la velocidad de perfusión.

Si recibe más Privigen del que debe

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

- reacciones de hipersensibilidad grave, como un descenso repentino de la tensión arterial o un shock anafiláctico (por ejemplo, puede sentirse aturdido, mareado, sufrir desvanecimientos mientras está de pie, sentir frío en las manos y los pies, percibir un latido anómalo del corazón o dolor en el pecho o tener visión borrosa), incluso si usted no ha mostrado hipersensibilidad en perfusiones anteriores,
 - ➔ Informe de inmediato a su médico o profesional de la salud si nota tales síntomas durante la perfusión de Privigen. Éste decidirá si es preciso disminuir la velocidad de la perfusión o si detenerla por completo.
- formación de coágulos de sangre que pueden arrastrarse en la circulación sanguínea (reacciones tromboembólicas) y que pueden producir, por ejemplo: infarto de miocardio (por ejemplo, cuando tiene un dolor repentino en el pecho o le falta la respiración), accidente cerebrovascular (por ejemplo, cuando tiene un episodio repentino de debilidad muscular, tiene pérdida de sensaciones o del equilibrio, pierde el estado de alerta o tiene dificultades para hablar), coágulos sanguíneos en las arterias de los pulmones (por ejemplo, cuando tiene dolor en el pecho, dificultad para respirar o tose sangre), trombosis venosa profunda (por ejemplo, cuando tiene enrojecimiento, sensación de calor, dolor con la exploración o tiene una inflamación en una o ambas piernas),
- dolor en el pecho, molestias en el pecho, respiración dolorosa causada por lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI)
 - ➔ Informe de inmediato a su médico o a su profesional de la salud si presenta alguno de los síntomas mencionados anteriormente. Cualquiera que experimente tales síntomas debe ser trasladado de inmediato al área de urgencias de un hospital para realizar la evaluación correspondiente y aplicar el tratamiento adecuado.

- meningitis no infecciosa temporal (meningitis aséptica reversible)
 - ➔ Informe de inmediato a su médico o a su profesional de la salud si experimenta los siguientes síntomas: dolor de cabeza severo, rigidez en el cuello, somnolencia, fiebre, aumento de la sensibilidad de los ojos a la luz (fotofobia), náuseas y vómitos, después de recibir inmunoglobulinas intravenosas. Estos síntomas podrían indicar meningitis aséptica, una inflamación no infecciosa de las membranas protectoras que rodean el cerebro y la médula espinal. Si tiene una recurrencia de meningitis aséptica con el tratamiento de inmunoglobulina intravenosa, su médico le preguntará sobre la aparición o el empeoramiento de sus síntomas que puedan indicar progresión a hinchazón del cerebro (edema cerebral). Su médico decidirá si son necesarias más pruebas y si se debe continuar con la infusión de Privigen.
- aumento de la concentración de creatinina en la sangre
- proteinuria
- insuficiencia renal aguda
- disminución transitoria de los glóbulos rojos (anemia hemolítica o hemólisis reversible), anemia, leucopenia, anisocitosis (incluyendo microcitosis).

Los efectos adversos observados en estudios clínicos controlados y en experiencia poscomercialización se presentan en orden decreciente de frecuencia:

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

Dolor de cabeza (incluyendo dolor de cabeza sinusal, migraña, molestia de cabeza, cefalea por tensión, dolor (incluyendo dolor de espalda, dolor en las extremidades, dolor en las articulaciones y huesos (artralgia), dolor de cuello, dolor facial), fiebre (incluyendo escalofríos), enfermedad de tipo gripal (incluyendo moqueo (nasofaringitis), dolor de garganta (dolor faringolaríngeo), ampollas en boca y garganta (ampollas orofaríngeas), opresión en la garganta.

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

Reducción temporal del número de glóbulos rojos (anemia), disminución de glóbulos rojos (hemolisis incluyendo anemia hemolítica)^β, reducción del número de glóbulos blancos (leucopenia), hipersensibilidad, mareo (incluyendo vértigo), presión arterial alta (hipertensión), rubefacción (incluyendo acaloramiento, hiperemia), hipotensión (incluyendo presión arterial disminuida), dificultad al respirar (disnea, incluyendo dolor en el pecho, molestias en el pecho, respiración dolorosa), molestia estomacal (náuseas), vómitos, deposiciones blandas (diarrea), dolor de estómago, trastorno de la piel (incluyendo erupción, picores (prurito), ronchas (urticaria), erupción maculopapular, enrojecimiento de la piel (eritema), descamación de la piel (exfoliación de la piel), dolor muscular (incluyendo calambres musculares y rigidez), cansancio (fatiga), debilidad física (astenia), debilidad muscular.

Las pruebas de laboratorio de rutina pueden revelar frecuentemente cambios en las funciones del hígado (hiperbilirrubinemia), así como cambios en el recuento sanguíneo (por ejemplo, prueba de Coombs (directa) positiva), aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la lactatato deshidrogenasa en sangre).

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

Meningitis no infecciosa temporal (meningitis aséptica reversible), irregularidad en la forma de los glóbulos rojos (detección microscópica), presencia de recuentos elevados de plaquetas en la sangre (trombocitosis), somnolencia, escalofríos (temblores), palpitaciones, taquicardia, eventos tromboembólicos, falta de suministro sanguíneo a las extremidades inferiores que causa, por ejemplo, dolor al caminar (trastorno vascular periférico), presencia de un exceso de proteínas séricas en la orina (proteinuria, incluyendo un aumento de creatinina en sangre), dolor en el lugar de la inyección (incluyendo molestias en el lugar de la perfusión).

En casos aislados (experiencia poscomercialización) se ha observado lo siguiente en pacientes tratados con Privigen: nivel anormalmente bajo de glóbulos blancos específicos denominados neutrófilos (recuento de neutrófilos disminuido), shock anafiláctico, respiración dolorosa debido a lesión pulmonar producida por transfusión (TRALI) y fallo renal agudo.

⁸ Los casos de anemia hemolítica después de la finalización del estudio clínico controlado se observaron con una frecuencia significativamente reducida debido a las mejoras en el proceso de fabricación de Privigen.

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

Ver también sección 2, "Qué necesita saber antes de empezar a usar Privigen" para obtener más información sobre las circunstancias que incrementen el riesgo de efectos adversos.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Privigen

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Privigen

- El **principio activo** es immunoglobulina humana normal (anticuerpos del tipo IgG). Privigen contiene 100 mg/ml (10%) de proteína humana, de la cual por lo menos el 98% es IgG. El porcentaje aproximado de subclases de IgG es el siguiente:
IgG₁ 69%
IgG₂ 26%
IgG₃ 3%
IgG₄ 2%
Este medicamento contiene trazas de IgA (no más de 25 microgramos/ml).
- Los **demás componentes (excipientes)** son el aminoácido prolina, agua para preparaciones inyectables, y ácido clorhídrico o hidróxido sódico (para ajustar el pH).

Aspecto del producto y contenido del envase

Privigen se presenta como una solución para perfusión.

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

Tamaños de envases:

1 vial (2,5 g/25 ml, 5 g/50 ml, 10 g/100 ml, 20 g/200 ml o 40 g/400 ml)
3 viales (10 g/100 ml o 20 g/200 ml)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

България
МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

Česká republika
CSL Behring s.r.o.
Tel: +420 702 137 233

Danmark
CSL Behring ApS
Tlf.: +45 4520 1420

Deutschland
CSL Behring GmbH
Tel: +49 619 07584810

Eesti
CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Ελλάδα
CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

España
CSL Behring S.A.
Tel: +34 933 67 1870

France
CSL Behring SA
Tél: +33 1 53 58 54 00

Hrvatska
Marti Farm d.o.o.
Tel: +385 1 5588297

Luxembourg/Luxemburg
CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

Magyarország
CSL Behring Kft.
Tel: +36 1 213 4290

Malta
AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Nederland
CSL Behring B.V.
Tel: +31 85 111 96 00

Norge
CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Österreich
CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 1040

Polska
CSL Behring Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 213 22 65

Portugal
CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România
Prisum Healthcare S.R.L
Tel: +40 21 322 01 71

Slovenija
Emmes Biopharma Global s.r.o. - podružnica v
Sloveniji
Tel: +386 41 42 0002

Ireland
CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84700

Ísland
CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia
CSL Behring S.p.A.
Tel: +39 02 34964 200

Κύπρος
CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija
CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Lietuva
CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

Slovenská republika
CSL Behring s.r.o.
Tel: +421 911 653 862

Suomi/Finland
CSL Behring AB
Puh/Tel: +46 8 544 966 70

Sverige
CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Posología y forma de administración

Las recomendaciones posológicas se resumen en el siguiente cuadro:

Indicación	Dosis	Frecuencia de las inyecciones
Tratamiento restitutivo		
Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP)	Dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg peso corporal dosis de mantenimiento: 0,2 - 0,8 g/kg peso corporal	cada 3 a 4 semanas, a fin de obtener concentraciones mínimas de IgG de por lo menos 6 g/l
Inmunodeficiencias secundarias (como se define en 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg peso corporal	cada 3 a 4 semanas para obtener niveles mínimos de IgG de al menos 6 g/l
Inmunomodulación		
Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)	0,8 - 1 g/kg peso corporal o 0,4 g/kg peso corporal al día	en el primer día, posiblemente repetido una vez en un plazo de 3 días durante 2 a 5 días
Síndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg peso corporal al día	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg peso corporal	en una dosis, asociado a ácido acetilsalicílico
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)	dosis inicial: 2 g/kg de peso corporal dosis de mantenimiento: 1 g/kg de peso corporal	en dosis divididas durante 2-5 días cada 3 semanas durante 1-2 días
Neuropatía motora multifocal (NMM)	dosis inicial: 2 g/kg peso corporal dosis de mantenimiento: 1 g/kg peso corporal o 2 g/kg peso corporal	durante 2 a 5 días consecutivos cada 2 a 4 semanas o cada 4 a 8 semanas durante 2 a 5 días

Forma de administración

Vía intravenosa.

La inmunoglobulina humana normal debe perfundirse por vía intravenosa a una velocidad inicial de perfusión de 0,3 ml/kg de peso corporal durante aproximadamente 30 minutos. Si se tolera bien, la

velocidad de administración puede aumentarse gradualmente hasta 4,8 ml/kg de peso corporal por hora.

En pacientes con inmunodeficiencia primaria que han tolerado bien la velocidad de perfusión de 4,8 ml/kg de peso corporal por hora, la velocidad podría aumentarse gradualmente aún más, hasta un máximo de 7,2 ml/kg de peso corporal por hora.

Si se desea proceder a una dilución previa a la perfusión, Privigen puede diluirse con una solución de glucosa al 5% hasta obtener una concentración final de 50 mg/ml (5%).

Precauciones especiales

En caso de reacción adversa, la velocidad de administración debe reducirse o debe detenerse la perfusión.

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

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, a excepción de los que se mencionan en la sección siguiente.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El medicamento debe llevarse a temperatura ambiente o corporal antes de su uso. Para la administración de Privigen debe utilizarse una vía de perfusión con ventilación. El tapón debe perforarse siempre en el centro, dentro de la zona marcada.

La solución debe ser limpia o ligeramente opalescente e incolora o amarillo pálido. Las soluciones que estén turbias o tengan depósitos no deben utilizarse.

Si se desea una dilución, se recomienda utilizar 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 seguir estrictamente una técnica aséptica durante la dilución de Privigen.

Una vez que el vial se haya perforado en condiciones asépticas, su contenido debe utilizarse rápidamente. Debido a que la solución no contiene conservantes, Privigen debe perfundirse lo más pronto posible.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.