

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Megalotect 100 e./ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

humani imunoglobulin proti citomegalovirusu (CMVIG - *Cytomegalovirus immunoglobulin*)

En ml vsebuje:

humane plazemske beljakovine..... 50 mg (od tega vsaj 96 % imunoglobulina G), z vsebnostjo protiteles proti citomegalovirusu (CMV) 100 e.*

*enote referenčnega Paul-Ehrlich-Institut standarda

Ena viala z 10 ml vsebuje: 500 mg humanih plazemskih beljakovin (od tega vsaj 96 % imunoglobulina G) z vsebnostjo protiteles proti CMV 1.000 e.

Ena viala s 50 ml vsebuje: 2.500 mg humanih plazemskih beljakovin (od tega vsaj 96 % imunoglobulina G) z vsebnostjo protiteles proti CMV 5.000 e.

Porazdelitev podrazredov IgG (približne vrednosti):

IgG1 65 %

IgG2 30 %

IgG3 3 %

IgG4 2 %

Vsebnost imunoglobulina A (IgA) je omejena na ≤ 2.000 mikrogramov/ml.

Izdelano iz plazme človeških darovalcev.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Bistra ali rahlo opalescentna in brezbarvna ali svetlo rumena raztopina z vrednostjo pH 5,0-5,6 in osmolalnostjo 250-350 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Profilaksa kliničnih manifestacij okužbe s citomegalovirusom pri bolnikih, ki prejemajo zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, še posebej pri bolnikih po presaditvi.

Pri uporabi za profilakso okužbe s CMV je treba razmisliti o sočasni uporabi ustreznih zdravil za zdravljenje virusnih infekcij.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Enkratni odmerek je 1 ml na kilogram telesne mase.

Zdravilo je treba začeti dajati na dan presaditve. V primeru presaditve kostnega mozga je lahko predvidena tudi uvedba profilakse do 10 dni pred presaditvijo, še posebej pri bolnikih, seropozitivnih na CMV. Skupno je treba dati najmanj 6 enkratnih odmerkov z razmikom 2 do 3 tedne.

Pediatrična populacija

Odmerjanje pri otrocih in mladostnikih (0-18 let) je enako kot pri odraslih, saj se odmerjanje za vsako indikacijo določi glede na telesno maso in prilagodi glede na klinični izid prej navedenih stanj.

Okvara jeter

Ni dokazov za potrebo po prilagoditvi odmerka.

Okvara ledvic

Prilagoditev odmerka ni potrebna, razen če je klinično utemeljena; glejte poglavje 4.4.

Starejši bolniki

Prilagoditev odmerka ni potrebna, razen če je klinično utemeljena; glejte poglavje 4.4.

Način uporabe

intravenska uporaba

Zdravilo Megalotect je treba intravensko infundirati 10 minut z začetno hitrostjo 0,08 ml/kg telesne mase/uro. Glejte poglavje 4.4. V primeru neželenega učinka je treba zmanjšati hitrost infundiranja ali prekiniti infundiranje. Če bolnik zdravilo dobro prenaša, lahko hitrost infundiranja za preostanek infuzije postopno zvišujemo do največ 0,8 ml/kg telesne mase/uro.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino (humani imunoglobulin proti citomegalovirusu) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki s selektivnim pomanjkanjem IgA, ki so razvili protitelesa proti IgA, saj lahko dajanje zdravil, ki vsebujejo IgA, privede do anafilaksije.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno evidentirati ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Previdnostni ukrepi

Morebitnim zapletom se je pogosto mogoče izogniti s tem, da se prepričate:

- da bolniki niso občutljivi na humani imunoglobulin, tako da najprej počasi injicirate zdravilo (0,08 ml/kg telesne mase/uro).
- da se bolnike natančno spremlja glede kakršnih koli simptomov v celotnem času infundiranja. Še posebej bolnike, ki pred tem še niso prejeli humanih imunoglobulinov, bolnike, ki prehajajo z zdravila s humanimi imunoglobulini za intravensko uporabo (i.v. Ig) ali bolnike, pri katerih je preteklo dalj časa od prejšnjega infundiranja, je treba spremljati v bolnišnici med prvim infundiranjem in prvo uro po njem, da zaznate morebitne znake neželenih učinkov. Vse druge bolnike je treba spremljati vsaj 20 minut po dajanju zdravila.

Pri vseh bolnikih je pri dajanju i.v. Ig potrebno naslednje:

- zadostna hidracija pred začetkom infundiranja i.v. Ig,

- spremljanje izločanja urina,
- spremljanje ravni kreatinina v serumu,
- izogibanje sočasni uporabi diuretikov Henlejeve zanke (glejte poglavje 4.5).

V primeru neželenega učinka je treba zmanjšati hitrost infundiranja ali prekiniti infundiranje. Potrebno zdravljenje je odvisno od narave in intenzivnosti neželenega učinka.

Reakcija na infuzijo

Določeni neželeni učinki (npr. glavobol, pordevanje, mrzlica, mialgija, piskanje v pljučih, tahikardija, bolečina v križu, navzea in hipotenzija) so lahko povezani s hitrostjo infundiranja. Priporočene hitrosti infundiranja, podane v poglavju 4.2, se je treba natančno držati. V celotnem času infundiranja je treba bolnike natančno spremljati in opazovati glede kakršnih koli simptomov.

Do neželenih učinkov lahko pride pogosteje:

- pri bolnikih, ki prvič prejemajo humani imunoglobulin, ali v redkih primerih pri prehodu z drugega zdravila s humanim imunoglobulinom ali po preteku dolgega obdobja od prejšnjega infundiranja,
- pri bolnikih, ki imajo nezdravljeno okužbo ali osnovno kronično vnetje.

Preobčutljivost

Preobčutljivostne reakcije so redke.

Anafilaksija se lahko razvije pri bolnikih:

- z nezaznavnim IgA, ki imajo protitelesa proti IgA,
- ki so prenašali predhodno zdravljenje s humanim imunoglobulinom.

V primeru šoka je treba uvesti standardno zdravljenje za šok, skladno z veljavnimi smernicami.

Trombembolija

Obstajajo klinični dokazi povezave med dajanjem i.v. Ig in trombemboličnimi dogodki, kot so miokardni infarkt, cerebrovaskularni inzult (vključno z možgansko kapjo), pljučna embolija in globoke venske tromboze, za katere se predpostavlja, da so povezani z relativnim zvišanjem viskoznosti krvi zaradi velikega dotoka imunoglobulina pri bolnikih, izpostavljenih tveganju. Previdnost je potrebna pri predpisovanju in infundiranju i.v. Ig pri bolnikih s preveliko telesno maso in bolnikih s predobstoječimi dejavniki tveganja za trombotične dogodke (kot so visoka starost, hipertenzija, diabetes mellitus in žilne bolezni ali trombotične epizode v anamnezi, bolniki s pridobljenimi ali podedovanimi trombofilnimi motnjami, bolniki z dolgimi obdobji nepokretnosti, zelo hipovolemični bolniki in bolniki z boleznimi, ki povečujejo viskoznost krvi).

Pri bolnikih s tveganjem za trombembolične neželene učinke je treba zdravila z i.v. Ig dajati ob najmanjši možni hitrosti infundiranja in v najmanjšem možnem odmerku.

Akutna ledvična odpoved

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje z i.v. Ig, so poročali o primerih akutne ledvične odpovedi. V večini primerov so ugotovili dejavnike tveganja, kot so predhodno obstoječa ledvična insuficienca, diabetes mellitus, hipovolemija, prevelika telesna masa, sočasna uporaba nefrotoksičnih zdravil ali starost nad 65 let.

Pred infundiranjem IVIg in v primernih intervalih po njem je treba oceniti ledvične parametre, še posebej pri bolnikih, za katere je ocenjeno, da so morda izpostavljeni višjemu tveganju za razvoj akutne ledvične odpovedi. Pri bolnikih s tveganjem za akutno ledvično odpoved je treba zdravila z IVIg dajati ob najnižji hitrosti infundiranja in v najmanjšem odmerku, ki še prideta v poštev.

V primeru okvare ledvic je treba razmisliti o ukinitvi i.v. Ig.

Čeprav so bila poročila o motnji delovanja ledvic in akutni odpovedi ledvic povezana z mnogimi zdravili, ki so imela dovoljenje za promet z zdravilom in so vsebovala i.v. Ig ter različne pomožne

snovi, kot so saharoza, glukoza in maltoza, so tista, v katerih je bila stabilizator saharoza, predstavljala nesorazmerno velik delež celotnega števila poročil. Pri bolnikih s tveganjem je smiselno razmisliti o uporabi zdravil z i.v. Ig, ki ne vsebujejo saharoze. Zdravilo Megalotect ne vsebuje saharoze, glukoze in maltoze.

Sindrom aseptičnega meningitisa (AMS - *Aseptic meningitis syndrome*)

V povezavi z zdravljenjem z i.v. Ig so poročali o sindromu aseptičnega meningitisa. Sindrom po navadi nastopi v nekaj urah do 2 dneh po zdravljenju z i.v. Ig. Rezultati preiskav cerebrospinalne tekočine so pogosto pozitivni s pleocitozo do več tisoč celic na mm³, v glavnem celicami granulocitne vrste, in zvišanimi ravnmi beljakovin do več sto mg/dl. AMS lahko pogosteje nastopi v povezavi z zdravljenjem z i.v. Ig z velikim odmerkom (2 g/kg).

Bolniki, ki kažejo takšne znake in simptome, morajo biti temeljito nevrološko pregledani, vključno s preiskavami cerebrospinalne tekočine, da se izločijo drugi možni vzroki meningitisa.

Ukinitev zdravljenja z i.v. Ig je povzročila remisijo AMS v nekaj dneh brez posledic.

Hemolitična anemija

Zdravila i.v. Ig lahko vsebujejo protitelesa za krvne skupine, ki lahko delujejo kot hemolizini in sprožijo *in vivo* pritrjevanje imunoglobulinov na rdeče krvne celice, kar povzroči pozitivno neposredno antiglobulinsko reakcijo (Coombsov test) in v redkih primerih hemolizo. Zaradi povečane sekvestracije rdečih krvnih celic lahko po zdravljenju z i.v. Ig nastopi hemolitična anemija. Prejemnike i.v. Ig je treba spremljati glede kliničnih znakov in simptomov hemolize (glejte poglavje 4.8.).

Nevtropenija/levkopenija

Po zdravljenju z i.v. Ig so poročali o prehodnem zmanjšanju števila nevtrofilcev in/ali epizodah nevtropenije, včasih hudih. To običajno nastopi v nekaj urah ali dneh po dajanju i.v. Ig in spontano izzveni v 7 dneh do 14 dneh.

S transfuzijo povezana akutna okvara pljuč (TRALI - *Transfusion related acute lung injury*)

Pri bolnikih, ki so prejeli i.v. Ig, so nekajkrat poročali o akutnem nekardiogenem pljučnem edemu [s transfuzijo povezani akutni okvari pljuč (TRALI)]. Za TRALI so značilne huda hipoksija, dispneja, tahipneja, cianoza, zvišana telesna temperatura in hipotenzija. Simptomi TRALI se običajno razvijejo med transfuzijo ali v 6 urah po njej, pogosto v 1-2 urah. Zato je treba prejemnike i.v. Ig spremljati glede pojava pljučnih neželenih učinkov in v tem primeru takoj ustaviti infundiranje i.v. Ig. TRALI je potencialno življenje ogrožajoča bolezen, ki zahteva takojšnjo oskrbo v enoti za intenzivno nego.

Vpliv na serološke preiskave

Po dajanju imunoglobulina lahko prehodni porast raznih pasivno prenesenih protiteles v bolnikovi krvi povzroči zavajajoče pozitivne rezultate seroloških testov.

Pasivni prenos protiteles proti eritrocitnim antigenom, npr. A, B in D, lahko vpliva na nekatere serološke teste za eritrocitna protitelesa, na primer direktni antiglobulinski test (DAT, direktni Coombsov test).

Prenosljivi povzročitelji

Standardni ukrepi za preprečevanje okužb zaradi uporabe zdravil, izdelanih iz človeške krvi ali plazme, vključujejo selekcijo darovalcev, presejanje posameznih donacij in zmesi plazme na prisotnost specifičnih označevalcev okužbe ter učinkovite postopke za onemogočenje/odstranitev virusov pri izdelavi zdravila. Kljub temu pa pri dajanju zdravil, izdelanih iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče povsem izključiti možnosti prenosa povzročiteljev okužb. To velja tudi za neznane ali porajajoče se viruse in druge povzročitelje bolezni.

Ti ukrepi veljajo za učinkovite, ko gre za viruse z ovojnico, kot so virus humane imunске pomanjkljivosti (HIV), virus hepatitisa B (HBV) in virus hepatitisa C (HCV), ter za virus brez

ovojnice hepatitisa A (HAV). Učinkovitost uporabljenih ukrepov je lahko omejena, ko gre za viruse brez ovojnice, kot je na primer parvovirus B19.

Obstajajo pomirjujoče klinične izkušnje o tem, da se virus hepatitisa A ali parvovirus B19 ne prenašata z imunoglobulini, in domnevamo tudi, da vsebnost protiteles pomembno prispeva k varnosti pred virusi.

Pediatrična populacija

Posebna opozorila in previdnostne ukrepe za uporabo, navedene pri odraslih, je treba upoštevati tudi pri pediatrični populaciji.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Živa oslABLJENA virusna cepiva

Dajanje imunoglobulina lahko za najmanj 6 tednov in do 3 mesece zmanjša učinkovitost živih oslABLjenih virusnih cepiv, kot so cepiva proti ošpicam, rdečkam, mumpsu in noricam (varičeli). Po dajanju zdravila Megalotect morajo preteči 3 meseci pred cepljenjem z živimi oslABLjenimi virusnimi cepivi. V primeru ošpic lahko zmanjšana učinkovitost traja do 1 leto. Zato je treba pri bolnikih, ki se cepijo proti ošpicam, preveriti stanje protiteles.

Diuretiki Henlejeve zanke

Izogibanje sočasni uporabi diuretikov Henlejeve zanke.

Pediatrična populacija

Pričakuje se, da lahko tudi pri pediatrični populaciji pride do iste interakcije kot pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnost tega zdravila za uporabo v obdobju nosečnosti ni bila dokazana v kontroliranih kliničnih preskušanjih, zaradi česar je pri uporabi pri nosečnicah in doječih materah potrebna previdnost. Za zdravila z i.v. Ig je bilo dokazano, da prehajajo skozi posteljico, še posebej v tretjem trimestru. Klinične izkušnje z imunoglobulini, dodatno potrjene s podatki o dajanju CMVIG, kažejo, da ni pričakovati škodljivih učinkov na potek nosečnosti ali na plod ter novorojenčka.

Dojenje

Imunoglobulini se izločajo v materino mleko. Negativnih učinkov na dojene novorojenčke/otroke se ne pričakuje.

Plodnost

Klinične izkušnje z imunoglobulini kažejo, da škodljivih učinkov na plodnost ni pričakovati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Megalotect ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolniki, pri katerih se med zdravljenjem pojavijo neželeni učinki, morajo počakati, da ti izzvenijo, preden začnejo voziti ali upravljati stroje.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, ki jih povzročajo humani polispecifični imunoglobulini, zajemajo (po padajoči pogostnosti) (glejte tudi poglavje 4.4):

- mrzlico, glavobol, omotičnost, zvišano telesno temperaturo, bruhanje, alergijske reakcije, navzeo, artralgijo, nizek krvni tlak in zmerno bolečino v križu,

- reverzibilne hemolitične reakcije, še posebej pri bolnikih s krvnimi skupinami A, B in AB, ter (redko) hemolitično anemijo, zaradi katere je potrebna transfuzija,
- (redko) nenaden padec krvnega tlaka in v osamljenih primerih anafilaktični šok, celo če bolnik ni kazal preobčutljivosti na prejšnje dajanje zdravila,
- (redko) prehodne kožne reakcije (vključno s kožnim eritematoznim lupusom - neznana pogostnost),
- (zelo redko) trombembolične reakcije, kot so miokardni infarkt, možganska kap, pljučna embolija, globoke venske tromboze,
- primere reverzibilnega aseptičnega meningitisa,
- primere zvišane ravni serumskega kreatinina in/ali pojava akutne ledvične odpovedi,
- primere s transfuzijo povezane akutne okvare pljuč (TRALI).

Za informacije o varnosti v zvezi s prenosljivimi povzročitelji glejte poglavje 4.4.

Seznam neželenih učinkov

Spodnja preglednica je skladna s klasifikacijo organskih sistemov (SOC - *System Organ Classification*) in prednostnih izrazov (PT - *Preferred Term*) po MedDRA.

Pogostnosti so bile ocenjene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki v kliničnih preskušanjih:

V programu kliničnega preskušanja (3 klinična preskušanja, enkratni odmerek) s pripravki Biotest CMVIG, v katerega je bilo vključenih skupno 33 bolnikov, niso opazili neželenih učinkov, povezanih z zdravili Biotest CMVIG.

Neželeni učinki iz izkušenj v obdobju trženja (neznane pogostnosti - ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	hemolitična anemija
Bolezni imunskega sistema	anafilaktični šok, anafilaktična reakcija, anafilaktoidna reakcija, preobčutljivost
Bolezni živčevja	glavobol, omotica
Bolezni prebavil	bruhanje
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj, eritem, z zdravilom povzročene erupcije, pruritus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija
Bolezni sečil	akutna ledvična odpoved
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	mrzlica, pireksija, utrujenost
Preiskave	zvišanje ravni kreatinina v krvi

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje lahko privede do preobremenitve s tekočino in hiperviskoznosti, še posebej pri ogroženih bolnikih, vključno s starejšimi bolniki in bolniki z okvaro srca ali ledvic (glejte poglavje 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: imunski serumi in imunoglobulini, specifični imunoglobulini, oznaka ATC: J06BB09

Zdravilo Megalotect je imunoglobulinski pripravek iz plazme darovalcev z visokim titrom protiteles proti CMV. Ima določen in visok titer protiteles proti CMV z visoko avidnostjo. Vsebuje tudi protitelesa IgG proti drugim povzročiteljem nalezljivih bolezni, saj je zmes plazme, na osnovi katere je bilo zdravilo izdelano, prispevalo veliko število zdravih ljudi. Njegova porazdelitev podrazredov IgG je v razmerju, zelo podobnem tistemu v normalni človeški plazmi.

Mehanizem delovanja

Zdravilo Megalotect je pripravek s poliklonalnimi imunoglobulini, specifičnimi za CMV, ki se vežejo na antigene na površini CMV ter s tem onemogočijo vstop CMV v celice gostitelja in jih predstavijo za fagocitozo. Protitelesa v zdravilu Megalotect tudi modulirajo imunske celice (dendritske celice, monocite, celice B in celice T) in vstopajo v interakcijo z njimi ter s tem vzpostavljajo pozitivno imunološko ravnovesje dodatno k virostatičnemu zaviranju replikacije CMV.

Farmakodinamični učinki

Primarni način delovanja zdravila Megalotect je vezava virusa v obtoku. Protitelesa, specifična za CMV, preprečujejo okužbo različnih vrst celic, vključno z vsemi genotipi CMV in različicami virusa, odpornimi na zdravila za zdravljenje virusnih infekcij. Poleg tega lahko zdravilo Megalotect aktivira na CMV odzivne imunske celice za dolgotrajen imunski odziv, specifičen za CMV. Ima tudi druge imunomodulacijske lastnosti, neodvisne od CMV, ki jih povezujejo z zmanjšanjem zavrnitev organa.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinično učinkovitost CMVIG so proučili v različnih okoliščinah, tudi pri bolnikih, ki so imeli presaditev čvrstih organov in matičnih celic. Pri presaditvi ledvic je CMVIG zmanjšal incidenco okužb s CMV z 41,7 % (kontrolna skupina) na 21,1 % (skupina, ki se je zdravila z zdravilom Biotest CMVIG). Drugi primeri vključujejo presaditev pljuč, kjer se je incidenca bolezni CMV znižala s 43,3 % (kontrolna skupina) na 13,2 % (skupina, ki se je zdravila z zdravilom Biotest CMVIG), ter

presaditev kostnega mozga, kjer se je incidenca intersticijskega pnevmonitisa znižala s 26,1 % na 3,8 %.

Presaditev ledvic

V prospektivni randomizirani kontrolirani študiji so proučevali učinkovitost visoko-imunoglobulinske profilakse za okužbo s CMV pri bolnikih po presaditvi ledvic. Vključenih je bilo 74 bolnikov, ki so prvič prejeli ledvico mrtvega darovalca. Povprečno obdobje spremljanja je bilo 45 mesecev. Bolniki so prejeli imunosupresivni režim, sestavljen iz metilprednizolona in ciklosporina A. V zdravljeni skupini je 38 bolnikov intravensko prejelo odmerek 2 ml/kg zdravila Biotest CMVIG tik pred transplantacijo in nato še 1., 2., 4., 18., 32., 46., 60., 74. in 88. dan po presaditvi. V kontrolni skupini je bilo 36 bolnikov, ki niso prejeli zdravila Biotest CMVIG. V zdravljeni skupini je bilo skupno 8 bolnikov od 38 bolnikov (21,1 %) okuženih s CMV in 5 bolnikov od 38 bolnikov (13,2 %) je zbolelo zaradi okužbe CMV, v kontrolni skupini pa je bilo skupno 15 bolnikov od 36 bolnikov (41,7 %) okuženih s CMV in 6 bolnikov od 36 bolnikov (16,7 %) je zbolelo zaradi okužbe CMV.

Pediatrična populacija

V retrospektivni študiji so proučevali učinkovitost in varnost profilakse z aciklovirjem in zdravilom Biotest CMVIG ter zgodnje zdravljenje z ganciklovirjem pri pediatričnih bolnikih z visokim tveganjem za CMV po presaditvi ledvic (79 bolnikov s povprečno starostjo $14,1 \pm 4,9$ leta, razpon 2,5–20 let). Najkrajše obdobje spremljanja je bilo 12 mesecev. Imunosupresivni režim je zajemal uporabo ciklosporina A in steroidov, z dodatkom azatioprina pri 4 bolnikih, ki so prejeli ledvico živega darovalca – sorodnika. Akutne epizode zavrnitve so zdravili intravensko z odmerki metilprednizolona. 39 seronegativnih (R-) bolnikov je prejelo odmerek 150 mg/kg zdravila Biotest CMVIG prvi dan po kirurškem posegu, odmerek 100 mg/kg 15. in 30. dan ter odmerek 50 mg/kg 45., 60. in 120. dan po presaditvi in aciklovirju prejetem peroralno. 40 seropozitivnih (R+) bolnikov je prejelo samo aciklovir peroralno v enakem odmerku kot bolniki R-. V prisotnosti okužbe s CMV so prejeli intravensko ganciklovir v odmerku 10 mg/kg telesne mase na dan najmanj 2 tedna oziroma dokler ni bil dosežen negativen test na prisotnost protiteles v krvi. V skupini R-, ki se je zdravila z zdravilom Biotest CMVIG, je od 33 CMV-seronegativnih (R-) bolnikov, ki so prejeli presadek od CMV-seropozitivnega (D+) darovalca, 18 bolnikov (54,5 %) bilo okuženih s CMV, 6 CMV-seronegativnih bolnikov (R-), ki so prejeli presadek od CMV-negativnega bolnika, pa ni bilo okuženih. V skupini R+, ki je prejela samo aciklovir, je od 28 CMV R+ bolnikov, ki so prejeli presadek od CMV D+ darovalca, 11 bolnikov (39,3 %) bilo okuženih s CMV, od 12 R+ bolnikov, ki so prejeli presadek od CMV D- darovalca, pa je en bolnik bil okužen s CMV (8,3 %).

Presaditev srca

V odprti primerjalni retrospektivni študiji so proučevali kombinirano profilakso z zdravilom Biotest CMVIG in ganciklovirjem ter profilakso samo z zdravilom Biotest CMVIG pri 207 odraslih visoko ogroženih bolnikih po presaditvi srca (povprečna starost 52,2 leta), ki so prejeli transplantate od seropozitivnih darovalcev (D+/R-). Vsi bolniki so kot indukcijsko zdravljenje prejeli poliklonski kunčji imunoglobulin proti humanim limfocitom T. Za vzdrževalno zdravljenje z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti so uporabljali ciklosporin A, azatioprin in prednizon. Akutne epizode zavrnitve transplantata so zdravili z dnevним bolusom prednizona 3 zaporedne dni. V skupini A je 96 bolnikov prejelo samo zdravilo Biotest CMVIG, v skupini B pa je 111 bolnikov prejelo zdravilo Biotest CMVIG z ganciklovirjem. Pred presaditvijo in 1., 7., 14., 21. in 28. dan po presaditvi so prejeli intravensko odmerek 100 mg/kg zdravila Biotest CMVIG. Bolnike, ki so zboleli zaradi okužbe z CMV so 21 dni zdravili z ganciklovirjem v kombinaciji z zmanjšanjem zdravljenja z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti. V tedenskih intervalih so dobivali dodatne odmerke zdravila Biotest CMVIG. V skupini A je 53,1 % bolnikov bilo okuženih s CMV, 32,3 % (31 bolnikov od 96 bolnikov) pa je zbolelo zaradi okužbe s CMV. V skupini B je 65,8 % bolnikov bilo okuženih s CMV, 11,7 % (13 bolnikov od 111 bolnikov) pa je zbolelo zaradi okužbe s CMV. V skupini A so ugotovili štiri smrtne primere, povezane s CMV: 3 bolniki so umrli zaradi hude sepse, ki jo je povzročil CMV, 1 bolnik pa je umrl zaradi encefalitisa, ki ga je povzročil CMV. V skupini B niso ugotovili s CMV povezanih smrtnih primerov, kar odraža statistično značilno korist profilakse s kombinacijo zdravila Biotest CMVIG in ganciklovirja v primerjavi s profilakso samo z zdravilom Biotest CMVIG ($p = 0,0326$).

V odprti enocentrični študiji so proučevali pasivno imunizacijo pred CMV pri odraslih prejemnikih transplantata (146 bolnikov, ki so imeli presaditev srca med letoma 1984 in 1991, s povprečno starostjo 47 let). Obdobje spremljanja je trajalo od 13 do 73 mesecev (mediana 43 mesecev). Vzdrževalno zdravljenje z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti je bilo sestavljeno iz ciklosporina A in prednizona. Pri 11 bolnikih so temu režimu dodali azatioprin zaradi ponavljajoče se zavrnitve v prvem letu. V zdravljeni skupini je 65 CMV (R-) bolnikov prejelo odmerek 150 mg/kg zdravila Biotest CMVIG med operacijo in odmerek 100 mg/kg zdravila Biotest CMVIG 2., 7., 14., 28., 42., 56. in 72. dan po presaditvi, kontrolna skupina pa je bila sestavljena iz 81 CMV (R+) bolnikov, ki niso prejeli profilakse proti CMV. V zdravljeni skupini je bilo 21 bolnikov od 65 (R-) bolnikov (32,3 %) okuženih s CMV in 11 bolnikov od 65 (R-) bolnikov (16,9 %) je zbolelo zaradi okužbe s CMV. V kontrolni skupini je bilo 40 bolnikov od 81 (R+) bolnikov (49,4 %) okuženih s CMV in 10 bolnikov od 81 (R+) bolnikov (12,3 %) je zbolelo zaradi okužbe s CMV.

Presaditev pljuč

V retrospektivni enocentrični študiji so proučevali imunoglobulin proti CMV za profilakso in zdravljenje okužbe s CMV (analizirali so 156 odraslih bolnikov, ki so imeli presaditev pljuč med letoma 2007 in 2011, s povprečno starostjo 52 let (razpon 17-67 let)). Mediana obdobja spremljanja je bila 19,2 meseca. Vsi bolniki so prejeli indukcijsko zdravljenje z baziliksimumom in zdravljenje s tremi zdravili za zaviranje imunske odzivnosti (takrolimus, mikofenolat mofetil in metilprednizolon, ki mu je sledil prednizolon). Pri vseh ogroženih bolnikih (D+/R- ali R+) so prvi teden po presaditvi uvedli intravensko ganciklovir. V zdravljeni skupini je 23 D+/R- bolnikov prejelo odmerek 2 ml/kg zdravila Biotest CMVIG 1., 4., 8., 15. in 30. dan po presaditvi in nato enkrat mesečno še eno leto ter valganciklovir 6 mesecev po presaditvi. V kontrolni skupini je 133 R+ bolnikov 3 mesece prejelo valganciklovir. V zdravljeni skupini je bilo 14 bolnikov od 23 (D+/R-) bolnikov (61 %) okuženih s CMV in 4 bolniki od 23 (D+/R-) bolnikov (17,4 %) so zboleli zaradi okužbe s CMV, v kontrolni skupini pa je bilo 46 bolnikov od 133 (R+) bolnikov (35 %) okuženih s CMV in 6 bolnikov od 133 (R+) bolnikov (4 %) je zbolelo zaradi okužbe s CMV. V zdravljeni skupini so umrli 4 bolniki od 23 (D+R-) bolnikov (17,4 %), v kontrolni skupini pa je umrlo 40 bolnikov od 133 (R+) bolnikov (30 %).

V primerjalni retrospektivni študiji so proučevali kombinirano CMV-profilakso po presaditvi pljuč pri 68 odraslih bolnikih po presaditvi pljuč (povprečna starost 55,8 leta v zdravljeni skupini in 49,2 leta v kontrolni skupini) s CMV-seropozitivnim transplantatom. Mediana obdobja spremljanja je bila 16,5 meseca v kontrolni skupini (5,3 do 69,5 meseca) in 23,8 meseca v skupini s proučevanjem zdravilom (od 11,9 do 35 mesecev). V kontrolni skupini je 30 bolnikov (ki so imeli presaditev med letoma 1994 in 2000) prejelo samo ganciklovir prve 3 mesece po kirurškem posegu, v zdravljeni skupini pa je 38 bolnikov (ki so imeli presaditev med letoma 2000 in 2004) prejelo dodatno zdravljenje z odmerkom 1 ml/kg zdravila Biotest CMVIG v 7 odmerkih v prvem mesecu po presaditvi.

Preglednica 1: Rezultati študije

	Zdravljena skupina (ganciklovir + zdravilo Biotest CMVIG) (N = 38)	Kontrolna skupina (samo ganciklovir) (N = 30)
1-letno preživetje	81,6 %	63,3 %
3-letno preživetje	71,5 %	40 %
1-letna odsotnost reaktivacije CMV ali nove okužbe	71,5 %	51,1 %
3-letna odsotnost reaktivacije CMV ali nove okužbe	66,4 %	30 %
Razvoj boleznih CMV med spremljanjem	13,2 %	43,3 %
Razvoj pnevmonitisa CMV	13,2 %	33,3 %
Pojav sindroma CMV	0 %	10 %

1-letna odsotnost sindroma obliteracijskega bronhiolitisa (BOS)	91,0 %	69,7 %
3-letna odsotnost BOS	82 %	54,3 %
S CMV povezana smrt	0 %	16,7 %

Presaditev kostnega mozga (PKM)

V randomizirani primerjalni študiji so proučevali uporabo intravenskega hiperimunoglobulina za preprečevanje okužbe s CMV pri 49 odraslih bolnikih z levkemijo, ki so prejeli alogeno PKM od sorojencev z ujemajočimi HLA (povprečna starost 22 let (zdravilo Biotest CMVIG) in 22,5 leta (kontrolna skupina)). Obdobje spremljanja je bilo 110 dni. Vsi bolniki so za pripravo prejeli ciklofosamid in obsevanje celotnega telesa. V zdravljeni skupini je 26 bolnikov prejelo odmerek 1 ml/kg zdravila Biotest CMVIG in v kontrolni skupini je 23 bolnikov prejelo odmerek 2 ml/kg humanega polispecifičnega imunoglobulina 7. dan pred presaditvijo ter 13., 33. 73. in 93. dan po PKM. V prvih 110 dneh po PKM je v zdravljeni skupini 1 bolnik od 26 bolnikov (4 %) razvil intersticijski prevmonitis, povezan s CMV, v kontrolni skupini pa 6 bolnikov od 23 bolnikov (26 %). Dva bolnika v skupini, zdravljeni z zdravilom Biotest CMVIG, sta po prenehanju zdravljenja (143. in 153. dan) razvila intersticijski prevmonitis, povezan s CMV.

V odprti neprimerjalni študiji so proučevali zmanjšanje bolezni CMV s profilakso s CMV hiperimunoglobulinom in aciklovirjem za peroralno uporabo pri 93 odraslih prejemnikih PKM (mediana starosti 22 let, razpon 1-49 let). O akutni GVHD (bolezen presadka proti gostitelju, *Graft Versus Host Disease*) so poročali pri 43 bolnikih (48,3 %) (stopnja <II), 18 bolnikih (20,2 %) (stopnja II) in 28 bolnikih (34,3 %) (stopnja III-IV). Od 3. dne do 1. dne pred posegom so izvajali obsevanje celotnega telesa s frakcioniranim režimom. Pred PKM so dvakrat prejeli odmerek 100 mg/kg zdravila Biotest CMVIG, nato pa vsak tretji teden do vključno 100. dne po PKM. Od 93 bolnikov je 11 bolnikov (11,8 %) kazalo znake okužbe s CMV; od teh je 6 bolnikov zbolelo zaradi okužb s CMV v času prejemanja profilakse s hiperimunoglobulinom proti CMV, pri 5 bolnikih pa se je virus ponovno aktiviral po prenehanju zdravljenja z zdravilom Biotest CMVIG. Od 38 bolnikov, pri katerih je prišlo do resne GVHD, je 10 bolnikov (26,2 %) zbolelo zaradi okužbe s CMV, v primerjavi z le 1 bolnikom od 55 bolnikov (1,8 %), pri katerih je prišlo do blage GVHD.

Rezultati metaanaliz

Izvedli so metaanalizi literaturnih podatkov o klinični učinkovitosti, pri čemer so analizirali vse objavljene podatke za zdravilo Biotest CMVIG pri profilaksi za odobrene indikacije, in sicer neodvisno od zasnove študije. Stopnja okužb s CMV je bila ugotovljena kot analizirani parameter primarnega opazovanega dogodka. Ena metaanaliza je zajela vse študije, neodvisno od vrste presaditve, ena pa je zajela samo presaditve čvrstih organov (presaditev kostnega mozga/levkemija ni bila vključena); rezultati so podani v preglednici 2.

Preglednica 2: Rezultati metaanaliz

	Zdravilo Biotest CMVIG n/N % 95-% Clopper-Pearsonov IZ	Kontrolna skupina n/N % 95-% Clopper-Pearsonov IZ
Metaanaliza (vse indikacije)	422/1137 37,1 % 34,3 %-40,0 %	286/637 44,9 % 41,0 %-48,9 %
2-stranski test hi-kvadrat: vrednost p = 0,001		
Metaanaliza (presaditve ledvic, srca in pljuč)	390/969 40,2 % 37,1 %-43,4 %	283/603 46,9 % 42,9 %-51,0 %
2-stranski test hi-kvadrat: vrednost p = 0,009		

Pri obeh analizah so opazili značilno zmanjšanje okužb s CMV pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Biotest CMVIG. Pri vseh indikacijah se je stopnja okužb s CMV znižala s 44,9 % bolnikov v kontrolni skupini na 37,1 % bolnikov v skupini z zdravilom Biotest CMVIG ($p = 0,001$). Če upoštevamo samo presaditve ledvic, srca in pljuč, je prišlo do znižanja s 46,9 % bolnikov na 40,2 % vseh bolnikov ($p = 0,009$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Megalotect je po intravenskem dajanju takoj in v celoti biološko razpoložljivo v prejemnikovem krvnem obtoku. Relativno hitro se porazdeli med plazmo in zunajžilno tekočino; po približno 3-5 dnevih se vzpostavi stanje ravnovesja med znotrajžilnimi in zunajžilnimi prostori.

Zdravilo Megalotect ima razpolovni čas 25 dni. Ta razpolovni čas se lahko med bolniki razlikuje in je odvisen tudi od kliničnega stanja.

IgG in kompleksi IgG se razgradijo v celicah retikuloendotelijskega sistema.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Imunoglobulini so normalen sestavni del človekovega telesa. Testiranje toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in študije vpliva na zarodek/plod niso izvedljive zaradi uvedbe protiteles in vpliva nanje.

Ker klinične izkušnje niti najmanj ne kažejo na kancerogene in mutagene učinke imunoglobulinov, eksperimentalne študije, še posebej na heterolognih vrstah, niso smatrane za potrebne.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

glicin, voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smete mešati z drugimi zdravili, niti z drugimi zdravili z i.v. Ig.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

Zdravilo je treba uporabiti takoj po prvem odprtju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$). Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz stekla tipa II z zamaškom (iz bromobutila) in zaporko (iz aluminija) vsebuje 10 ml ali 50 ml raztopine za intravensko infuzijo, pripravljene za uporabo.

Ena škatla vsebuje:

1 vialo z 10 ml (1.000 e.) raztopine za infundiranje ali

1 vialo s 50 ml (5.000 e.) raztopine za infundiranje.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

To zdravilo je treba pred uporabo ogreti na sobno ali telesno temperaturo.

Zdravilo je treba pred dajanjem vizualno pregledati glede prisotnosti delcev in spremembe barve. Raztopina mora biti bistra ali rahlo opalescentna in brezbarvna ali svetlo rumena. Ne uporabljajte raztopin, ki so motne ali so v njih usedline.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Biotest Pharma GmbH
Landsteinerstraße 5
63303 Dreieich
Nemčija

Tel.: +49 6103 801-0
Telefaks: +49 6103 801-150
E-pošta: mail@biotest.com

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/19/02537/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve: 5. 2. 2019
Datum zadnjega podaljšanja: 29. 5. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 5. 2023