

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Megalotect CP 100 U/ml διάλυμα για έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη κατά του κυτταρομεγαλοϊού (CMVIG)

Ένα ml περιέχει:

Πρωτεΐνη από ανθρώπινο πλάσμα..... 50 mg (από την οποία τουλάχιστον το 96% είναι ανοσοσφαιρίνη G), με αντισώματα κατά του κυτταρομεγαλοϊού (CMV) 100 U*

* Μονάδες του σκευάσματος αναφοράς του Ινστιτούτου Paul- Ehrlich (PEI)

Κάθε φιαλίδιο με 10 ml περιέχει: 500 mg πρωτεΐνη ανθρώπινου πλάσματος (από την οποία τουλάχιστον 96% είναι ανοσοσφαιρίνη G), με αντισώματα κατά του CMV 1.000 U.

Κάθε φιαλίδιο με 50 ml περιέχει: 2.500 mg πρωτεΐνη ανθρώπινου πλάσματος (από την οποία τουλάχιστον 96% είναι ανοσοσφαιρίνη G), με αντισώματα κατά του CMV 5.000 U.

Κατανομή των υποτάξεων IgG (τιμές κατά προσέγγιση):

IgG1 65%

IgG2 30%

IgG3 3%

IgG4 2%

Το περιεχόμενο σε ανοσοσφαιρίνη A (IgA) περιορίζεται σε ≤ 2.000 μικρογραμμάρια/ml.

Παράγεται από πλάσμα ανθρώπων δοτών.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση.

Διαυγές ή ελαφρώς οπαλίζον και άχρωμο ή υποκίτρινο διάλυμα με pH 5,0-5,6 και οσμωτικότητα 250-350 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Προφύλαξη από τις κλινικές εκδηλώσεις της λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό σε ασθενείς που υπόκεινται σε ανοσοκατασταλτική αγωγή, ιδίως σε λήπτες μοσχευμάτων.

Για την προφύλαξη έναντι του CMV θα πρέπει να μελετάται το ενδεχόμενο ταυτόχρονης χρήσης επαρκών ιοστατικών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η εφάπαξ δόση είναι 1 ml ανά κιλό σωματικού βάρους.

Η χορήγηση πρέπει να αρχίζει την ημέρα της μεταμόσχευσης. Σε περίπτωση μεταμόσχευσης μυελού των οστών, μπορεί επίσης να εξεταστεί το ενδεχόμενο έναρξης της προφύλαξης έως και 10 ημέρες πριν τη μεταμόσχευση, ιδιαίτερα σε ασθενείς οροθετικούς έναντι του CMV. Πρέπει να χορηγούνται συνολικά τουλάχιστον 6 εφάπαξ δόσεις με μεσοδιαστήματα 2 έως 3 εβδομάδων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η δοσολογία σε παιδιά και εφήβους (0-18 ετών) δεν διαφέρει από εκείνη των ενηλίκων, καθώς η δοσολογία για κάθε ένδειξη δίνεται κατά σωματικό βάρος και προσαρμόζεται στην κλινική έκβαση των προαναφερόμενων καταστάσεων.

Ηπατική ανεπάρκεια

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία που να απαιτούν προσαρμογή της δόσης.

Νεφρική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης εκτός και αν απαιτείται κλινικά, βλ. παράγραφο 4.4.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης εκτός και αν απαιτείται κλινικά, βλ. παράγραφο 4.4.

Τρόπος χορήγησης

Ενδοφλέβια χρήση

Το Megalotect CP πρέπει να εγχέεται ενδοφλεβίως με αρχικό ρυθμό 0,08 ml/kg ΣΒ/ώρα για 10 λεπτά. Βλέπε παράγραφο 4.4. Σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών, είτε ο ρυθμός της χορήγησης θα πρέπει να μειώνεται είτε η έγχυση να διακόπτεται. Εάν είναι καλά ανεκτός, ο ρυθμός της χορήγησης μπορεί να αυξηθεί σταδιακά σε ένα μέγιστο των 0,8 ml/kg ΣΒ/ώρα για το υπόλοιπο της έγχυσης.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία (ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη κατά του κυτταρομεγαλοϊού) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ασθενείς με επιλεκτική ανεπάρκεια IgA οι οποίοι ανέπτυξαν αντισώματα στην IgA, καθώς η χορήγηση προϊόντος που περιέχει IgA μπορεί να οδηγήσει σε αναφυλαξία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, θα πρέπει να καταγράφεται ευκρινώς το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγηθέντος προϊόντος.

Προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι πιθανές επιπλοκές μπορούν συχνά να αποφευχθούν, εφόσον διασφαλιστεί ότι οι ασθενείς:

- δεν είναι ευαίσθητοι στην ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη ενίοντα αρχικά το προϊόν αργά (0,08 ml/kg/σωματικό βάρος/ώρα),
- παρακολουθούνται προσεκτικά για την εμφάνιση οποιουδήποτε συμπτώματος σε όλη τη διάρκεια της έγχυσης. Ιδιαίτερα, ασθενείς που λαμβάνουν για πρώτη φορά ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη, ασθενείς που άλλαξαν από ένα ενδοφλέβιο προϊόν ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης (IVIg) ή όταν έχει μεσολαβήσει ένα μεγάλο χρονικό διάστημα από την προηγούμενη έγχυση, θα πρέπει να ελέγχονται στο νοσοκομείο κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης και για την πρώτη ώρα μετά την πρώτη έγχυση, με σκοπό να διαπιστωθούν πιθανά ανεπιθύμητα σημεία. Όλοι οι άλλοι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον 20 λεπτά μετά τη χορήγηση.

Σε όλους τους ασθενείς, η χορήγηση IVIg απαιτεί:

- επαρκή ενυδάτωση πριν από την έναρξη της έγχυσης της IVIg,
- παρακολούθηση της απέκκρισης ούρων,
- παρακολούθηση των επιπέδων της κρεατινίνης στον ορό,
- αποφυγή ταυτόχρονης χρήσης διουρητικών της αγκύλης (βλ. παράγραφο 4.5).

Σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών, είτε ο ρυθμός της χορήγησης θα πρέπει να μειώνεται είτε η έγχυση να διακόπτεται. Η απαιτούμενη θεραπεία εξαρτάται από τη φύση και τη βαρύτητα της ανεπιθύμητης ενέργειας.

Αντίδραση στην έγχυση

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κεφαλαλγία, έξαψη, ρίγη, μυαλγία, αναπνευστικός συριγμός, ταχυκαρδία, οσφυαλγία, ναυτία και υπόταση) μπορεί να σχετίζονται με τον ρυθμό έγχυσης. Πρέπει να ακολουθείται πιστά ο συνιστώμενος ρυθμός έγχυσης που δίδεται στην παράγραφο 4.2. Οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται στενά και να παρακολουθούνται προσεκτικά για την εμφάνιση τυχόν συμπτωμάτων καθ' όλη τη διάρκεια της έγχυσης.

Ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν συχνότερα

- σε ασθενείς που λαμβάνουν ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη για πρώτη φορά ή, σε σπάνιες περιπτώσεις, όταν το προϊόν με ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη υποκαθίσταται ή όταν έχει μεσολαβήσει μεγάλο χρονικό διάστημα από την προηγούμενη έγχυση
- σε ασθενείς με μη υποβαλλόμενη σε θεραπεία λοίμωξη ή υποκείμενη χρόνια φλεγμονή

Υπερευαισθησία

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας είναι σπάνιες.

Μπορεί να αναπτυχθεί αναφυλαξία σε ασθενείς

- με μη ανιχνεύσιμη IgA οι οποίοι έχουν αντισώματα αντι-IgA
- στους οποίους είχε γίνει ανεκτή η προηγούμενη θεραπεία με ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη

Σε περίπτωση καταπληξίας, θα πρέπει να εφαρμόζεται η συνήθης ιατρική φροντίδα για την καταπληξία.

Θρομβοεμβολή

Υπάρχουν κλινικές αποδείξεις ότι υπάρχει σύνδεση μεταξύ της χορήγησης IVIg και θρομβοεμβολικών επεισοδίων όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (συμπεριλαμβανομένου εγκεφαλικού επεισοδίου), πνευμονική εμβολή και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση που θεωρείται ότι σχετίζεται με μια σχετική αύξηση του ιξώδους του αίματος μέσω της αυξημένης εισροής ανοσοσφαιρίνης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Πρέπει να δίδεται προσοχή στη συνταγογράφηση και έγχυση IVIg σε παχύσαρκους ασθενείς και σε ασθενείς με προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για θρομβωτικά επεισόδια, (όπως η προχωρημένη ηλικία, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και το ιστορικό αγγειακής νόσου ή θρομβωτικών επεισοδίων, ασθενείς με επίκτητες ή κληρονομικές θρομβοφιλικές διαταραχές, ασθενείς με παρατεταμένες περιόδους ακινησίας, σε σοβαρά υποογκαιμικούς ασθενείς, ασθενείς με νόσους που αυξάνουν το ιξώδες του αίματος).

Σε ασθενείς με κίνδυνο για θρομβοεμβολικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, τα προϊόντα IVIg θα πρέπει να χορηγούνται με τον ελάχιστο πρακτικά δυνατό ρυθμό έγχυσης και την ελάχιστη πρακτικά δυνατή δόση.

Οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς που ελάμβαναν IVIg. Στις περισσότερες περιπτώσεις, έχουν διαπιστωθεί παράγοντες κινδύνου, όπως προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια, σακχαρώδης διαβήτης, υποογκαιμία, υπερβολικό βάρος, ταυτόχρονη χορήγηση νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων ή ηλικία άνω των 65 ετών.

Οι νεφρικές παράμετροι θα πρέπει να αξιολογούνται πριν από την έγχυση IVIg, ιδιαίτερα σε ασθενείς που κρίνεται ότι διατρέχουν δυνητικά αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και η αξιολόγηση να επαναλαμβάνεται ξανά σε κατάλληλα διαστήματα. Σε ασθενείς με κίνδυνο οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, τα προϊόντα IVIg θα πρέπει να χορηγούνται με τον ελάχιστο πρακτικά δυνατό ρυθμό έγχυσης και την ελάχιστη πρακτικά δυνατή δόση.

Σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της IVIg.

Αν και οι αναφορές νεφρικής δυσλειτουργίας και οξείας νεφρικής ανεπάρκειας έχουν συσχετιστεί με τη χρήση πολλών από τα προϊόντα IVIg που έχουν άδεια κυκλοφορίας, τα οποία περιέχουν διάφορα έκδοχα

όπως σακχαρόζη, γλυκόζη και μαλτόζη, ο αριθμός εκείνων που περιείχαν σακχαρόζη ως σταθεροποιητή ήταν δυσανάλογα υψηλός. Σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο, μπορεί να μελετηθεί το ενδεχόμενο χρήσης προϊόντων IVIg που δεν περιέχουν σακχαρόζη. Το Megalotect CP δεν περιέχει σακχαρόζη, γλυκόζη και μαλτόζη.

Σύνδρομο Άσηπτης Μηνιγγίτιδας (ΣΑΜ)

Έχει αναφερθεί ότι εμφανίστηκε σύνδρομο άσηπτης μηνιγγίτιδας σε συσχέτιση με τη θεραπεία με IVIg. Το σύνδρομο συνήθως ξεκινά εντός αρκετών ωρών έως 2 ημερών μετά την έναρξη της θεραπείας με IVIg. Οι εξετάσεις εγκεφαλονωτιαίου υγρού είναι συχνά θετικές με πλειοκυττάρωση έως και αρκετές χιλιάδες κύτταρα ανά mm³, κυρίως από την κοκκιοκυτταρική σειρά, και αυξημένα επίπεδα πρωτεΐνης έως και αρκετές εκατοντάδες mg/dl. Το ΣΑΜ μπορεί να εμφανιστεί συχνότερα σε συσχέτιση με θεραπεία IVIg υψηλής δόσης (2 g/kg).

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν τέτοια σημεία και συμπτώματα θα πρέπει να υποβάλλονται σε ενδελεχή νευρολογική εξέταση, συμπεριλαμβανομένων μελετών ENY, προκειμένου να αποκλείονται άλλα αίτια πρόκλησης μηνιγγίτιδας.

Η διακοπή της θεραπείας με IVIg είχε ως αποτέλεσμα την ύφεση του ΣΑΜ εντός μερικών ημερών χωρίς υπολειμματικές βλάβες.

Αιμολυτική αναιμία

Τα προϊόντα IVIg μπορεί να περιέχουν αντισώματα ομάδας αίματος τα οποία ενδέχεται να δράσουν ως αιμολυσίνες και να επάγουν *in vivo* την επικάλυψη ερυθροκυττάρων με ανοσοσφαιρίνη, προκαλώντας μια θετική άμεση αντίδραση αντισφαιρίνης (δοκιμασία Coombs) και, σπάνια, αιμόλυση. Αιμολυτική αναιμία μπορεί να αναπτυχθεί μετά από θεραπεία με IVIg λόγω αυξημένου εγκλωβισμού ερυθροκυττάρων. Οι λήπτες IVIg πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα αιμόλυσης. (Βλ. παράγραφο 4.8.)

• Ουδετεροπενία/Λευκοπενία

Παροδική μείωση του αριθμού ουδετερόφιλων και/ή επεισόδια ουδετεροπενίας, ορισμένες φορές βαριά, έχουν αναφερθεί μετά τη θεραπεία με IVIg. Αυτό συνήθως συμβαίνει εντός μερικών ωρών ή ημερών από τη χορήγηση της IVIg και υποχωρεί αυτόματα εντός 7 έως 14 ημερών.

Οξεία πνευμονική βλάβη σχετιζόμενη με μετάγγιση (TRALI)

Σε ασθενείς που λαμβάνουν IVIg, έχουν υπάρξει ορισμένες αναφορές οξέος μη καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος [Οξεία πνευμονική βλάβη σχετιζόμενη με μετάγγιση (TRALI)]. Η TRALI χαρακτηρίζεται από βαριά υποξία, δύσπνοια, ταχύπνοια, κυάνωση, πυρετό και υπόταση. Τα συμπτώματα της TRALI αναπτύσσονται συνήθως κατά τη διάρκεια μιας μετάγγισης ή εντός 6 ωρών από την μετάγγιση, συχνά εντός 1-2 ωρών. Ως εκ τούτου, οι λήπτες IVIg πρέπει να παρακολουθούνται για την εμφάνιση πνευμονικών ανεπιθύμητων ενεργειών και, σε αντίστοιχη περίπτωση, η έγχυση της IVIg θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως. Η TRALI είναι μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση που απαιτεί άμεση διαχείριση στη μονάδα εντατικής θεραπείας.

Παρεμβολή στις ορολογικές δοκιμασίες

Μετά τη χορήγηση μιας ανοσοσφαιρίνης, η παροδική αύξηση των διαφόρων παθητικά μεταφερόμενων αντισωμάτων στο αίμα του ασθενούς μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα ορολογικών δοκιμασιών.

Η παθητική μετάδοση αντισωμάτων έναντι αντιγόνων ερυθροκυττάρων, π.χ. A, B, D μπορεί να επηρεάσει ορισμένους ορολογικούς ελέγχους για αντισώματα κατά ερυθροκυττάρων, για παράδειγμα την άμεση δοκιμασία αντισφαιρίνης (DAT, άμεση δοκιμασία Coombs).

Μεταδοτικοί παράγοντες

Τα συνήθη μέτρα για την πρόληψη λοιμώξεων που προκαλούνται από τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που παρασκευάζονται από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα περιλαμβάνουν την επιλογή των δοτών, τον έλεγχο των ατομικών δωρεών και των δεξαμενών πλάσματος για ειδικούς δείκτες λοιμώξεων και την ύπαρξη αποτελεσματικών σταδίων παραγωγής για την αδρανοποίηση/απομάκρυνση των ιών. Παρόλα αυτά, όταν χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα παρασκευασμένα από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, η πιθανότητα

μετάδοσης μολυσματικών παραγόντων δεν μπορεί να αποκλεισθεί εντελώς. Αυτό ισχύει επίσης για άγνωστους ή νεοεμφανιζόμενους ιούς και για άλλα παθογόνα.

Τα μέτρα που λαμβάνονται θεωρούνται αποτελεσματικά για ελυτροφόρους ιούς, όπως ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), ο ιός της ηπατίτιδας Β (HBV) και ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV), καθώς και για τον μη ελυτροφόρο ιό της ηπατίτιδας Α (HAV). Τα μέτρα που λαμβάνονται μπορεί να είναι περιορισμένης αξίας κατά των μη ελυτροφόρων ιών, όπως ο παρβοϊός Β19.

Υπάρχει καθυστερημένη κλινική εμπειρία σχετικά με την έλλειψη μετάδοσης ηπατίτιδας Α ή του παρβοϊού Β19 με ανοσοσφαιρίνες, ενώ επίσης εικάζεται ότι το περιεχόμενο σε αντισώματα συμβάλλει σε σημαντικό βαθμό στην ασφάλεια από ιούς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση που αναφέρονται για τους ενήλικες πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Εμβόλια ζώντων εξασθενημένων ιών

Η χορήγηση ανοσοσφαιρίνης μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των εμβολίων από ζώντες εξασθενημένους ιούς, όπως τα εμβόλια κατά της ιλαράς, ερυθράς, παρωτίτιδας και της ανεμευλογιάς, για μια περίοδο τουλάχιστον 6 εβδομάδων και μέχρι 3 μήνες. Μετά τη χορήγηση του Megalotect CP, θα πρέπει να παρέλθει ένα διάστημα 3 μηνών πριν από τον εμβολιασμό με εμβόλια ζώντων εξασθενημένων ιών. Στην περίπτωση της ιλαράς, αυτή η εξασθένιση μπορεί να διαρκέσει μέχρι και 1 χρόνο. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να ελέγχεται η κατάσταση των αντισωμάτων στους ασθενείς που λαμβάνουν το εμβόλιο της ιλαράς.

Διουρητικά της αγκύλης

Αποφυγή ταυτόχρονης χρήσης διουρητικών της αγκύλης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Αναμένεται ότι η ίδια αλληλεπίδραση που αναφέρεται για τους ενήλικες ενδέχεται επίσης να εμφανιστεί στον παιδιατρικό πληθυσμό.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η ασφάλεια της χρήσης αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος κατά την κύηση στον άνθρωπο δεν έχει αποδειχθεί με ελεγχόμενες κλινικές μελέτες και, συνεπώς, πρέπει να χορηγείται μόνο με προσοχή σε εγκύους και στις μητέρες που θηλάζουν. Τα προϊόντα IVIg έχει καταδειχθεί ότι διαπερνούν τον πλακούντα, περισσότερο κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου. Η κλινική εμπειρία με τις ανοσοσφαιρίνες υποδεικνύει ότι δεν αναμένονται επιβλαβείς επιδράσεις κατά την κύηση ή στο έμβρυο και στο νεογνό.

Θηλασμός

Οι ανοσοσφαιρίνες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν αναμένονται αρνητικές επιδράσεις σε θηλάζοντα νεογνά/βρέφη.

Γονιμότητα

Η κλινική εμπειρία με ανοσοσφαιρίνες υποδεικνύει ότι δεν αναμένονται επιβλαβείς επιδράσεις στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Megalotect CP μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να περιμένουν μέχρι την αποδρομή τους πριν οδηγήσουν ή χειριστούν μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από τις ανθρώπινες φυσιολογικές ανοσοσφαιρίνες (με φθίνουσα συχνότητα) περιλαμβάνουν τις εξής (βλ. επίσης παράγραφο 4.4):

- ρίγη, κεφαλαλγία, ζάλη, πυρετός, έμετος, αλλεργικές αντιδράσεις, ναυτία, αρθραλγία, χαμηλή αρτηριακή πίεση και μέτριου βαθμού οσφυαλγία
- αναστρέψιμες αιμολυτικές αντιδράσεις, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ομάδες αίματος A, B και AB και (σπανίως) αιμολυτική αναιμία που απαιτεί μετάγγιση
- (σπανίως) ξαφνική πτώση της αρτηριακής πίεσης και, σε μεμονωμένες περιπτώσεις, αναφυλακτική καταπληξία, ακόμη και εάν ο ασθενής δεν έχει εμφανίσει υπερευαισθησία σε προηγούμενη χορήγηση
- (σπανίως) παροδικές δερματικές αντιδράσεις (μεταξύ άλλων δερματικός ερυθματώδης λύκος - συχνότητα μη γνωστή)
- (πολύ σπάνια) θρομβοεμβολικές αντιδράσεις, όπως έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο, πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση
- περιπτώσεις αναστρέψιμης άσηπτης μηνιγγίτιδας
- περιπτώσεις αυξημένων επιπέδων κρεατινίνης ορού και/ή εμφάνιση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας
- περιπτώσεις οξείας πνευμονικής βλάβης σχετιζόμενης με μετάγγιση (TRALI)

Για πληροφορίες ασφαλείας όσον αφορά τους μεταδοτικούς παράγοντες, βλ. παράγραφο 4.4.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζεται σύμφωνα με την ταξινόμηση οργάνου συστήματος MedDRA και το Προτιμώμενο Επίπεδο Ορου.

Οι συχνότητες έχουν αξιολογηθεί σύμφωνα με την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές δοκιμές:

Στο πρόγραμμα κλινικών δοκιμών (3 κλινικές δοκιμές, εφάπαξ δόση) που διεξήχθησαν με τα σκευάσματα CMVIG της Biotest και στις οποίες συμμετείχαν συνολικά 33 ασθενείς, δεν εντοπίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που να σχετίζονται με τα προϊόντα CMVIG της Biotest.

Ανεπιθύμητες ενέργειες από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία (συχνότητες μη γνωστές – δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αιμολυτική αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλακτική καταπληξία, αναφυλακτικές αντιδράσεις, αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, υπερευαισθησία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία, ζάλη
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Έμετος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα, ερύθημα, φαρμακευτικό εξάνθημα, κνησμός
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Ρίγη, πυρεξία, κόπωση
Παρακλινικές εξετάσεις	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-155 62, Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία μπορεί να οδηγήσει σε υπερφόρτωση με υγρά και υπερβολικό ιξώδες, ειδικά σε ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο, συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων ασθενών ή των ασθενών με καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: άνοσοι οροί και ανοσοσφαιρίνες, ειδικές ανοσοσφαιρίνες, κωδικός ATC: J06BB09.

Το Megalotect CP είναι ένα παρασκεύασμα ανοσοσφαιρινών από το πλάσμα δοτών με υψηλό τίτλο αντισωμάτων έναντι του CMV. Έχει καθορισμένο και υψηλό τίτλο υψηλής συγγένειας αντισωμάτων έναντι του CMV. Περιέχει επίσης αντισώματα IgG έναντι άλλων παθογόνων, αντιπροσωπευτικά του μεγάλου αριθμού φυσιολογικών ατόμων που συνέβαλαν στις δεξαμενές πλάσματος από τις οποίες προέκυψε το προϊόν. Έχει κατανομή των υποτάξεων IgG σε στενή αναλογία με εκείνη στο εγγενές ανθρώπινο πλάσμα.

Μηχανισμός δράσης

Το Megalotect CP είναι ένα ειδικό για τον CMV παρασκεύασμα πολυκλωνικής ανοσοσφαιρίνης που δεσμεύεται στα αντιγόνα επιφανείας του CMV εξουδετερώνοντας με αυτόν τον τρόπο τη δυνατότητα του CMV να εισέλθει στα κύτταρα του ξενιστή και παρουσιάζει το μόριο του CMV προς φαγοκυττάρωση. Τα αντισώματα του Megalotect CP ρυθμίζουν και αλληλεπιδρούν επίσης με τα ανοσοκύτταρα (δενδριτικά κύτταρα, μονοκύτταρα, Β και Τ κύτταρα) ασκώντας μια θετική ανοσολογική ισορροπία επιπρόσθετα της ιστατικής αναστολής του πολλαπλασιασμού του CMV.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ο κύριος τρόπος δράσης του Megalotect CP είναι η δέσμευση του κυκλοφορούντος ιού. Αυτά τα ειδικά για τον CMV αντισώματα αποκλείουν τη λοίμωξη διαφορετικών κυτταρικών τύπων, συμπεριλαμβανομένων όλων των γονότυπων του CMV και παραλλαγών του ιού που είναι ανθεκτικές στα ιστατικά. Περαιτέρω, το Megalotect CP μπορεί να ενεργοποιήσει CMV-αντιδράντα ανοσοκύτταρα για μακράς διάρκειας ειδικές για τον CMV ανοσολογικές αποκρίσεις. Έχει επίσης επιπλέον ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες ανεξάρτητες του CMV, οι οποίες έχουν συσχετιστεί με μείωση της απόρριψης οργάνων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η κλινική αποτελεσματικότητα της CMVIG διερευνήθηκε σε διάφορα περιβάλλοντα, συμπεριλαμβανομένων ασθενών που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων και βλαστοκυττάρων. Στη νεφρική μεταμόσχευση, η CMVIG μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης CMV λοίμωξης από το 41,7% (ομάδα ελέγχου) στο 21,1% (ομάδα Megalotect CP). Άλλα παραδείγματα περιλαμβάνουν τη μεταμόσχευση πνεύμονα, όπου η συχνότητα εμφάνισης νόσου CMV μειώθηκε από το

43,3% (ομάδα ελέγχου) στο 13,2% (ομάδα Megalotect CP), και τη μεταμόσχευση μυελού των οστών, όπου η συχνότητα εμφάνισης διάμεσης πνευμονίτιδας μειώθηκε από το 26,1% στο 3,8%.

Μεταμόσχευση νεφρού

Μια προοπτική, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη διερεύνησε την αποτελεσματικότητα της προφύλαξης υπερανοσοφαιρίνης για τη CMV λοίμωξη σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. Εντάχθηκαν 74 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε πτωματική μεταμόσχευση νεφρού για πρώτη φορά. Η μέση περίοδος παρακολούθησης ήταν 45 μήνες. Οι ασθενείς έλαβαν ανοσοκατασταλτικό σχήμα αποτελούμενο από μεθυλπρεδνιζολόνη και κυκλοσπορίνη Α. Στην ομάδα θεραπείας, 38 ασθενείς έλαβαν δόση 2 ml/kg Megalotect CP ενδοφλεβίως αμέσως πριν την μεταμόσχευση και, έπειτα, τις ημέρες 1, 2, 4, 18, 32, 46, 60, 74 και 88 μετά τη μεταμόσχευση. Η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από 36 ασθενείς οι οποίοι δεν έλαβαν Megalotect CP. Στην ομάδα θεραπείας, συνολικά 8/38 ασθενείς (21,1%) είχαν CMV λοίμωξη και 5/38 ασθενείς (13,2%) είχαν νόσο CMV, ενώ στην ομάδα ελέγχου συνολικά 15/36 ασθενείς (41,7%) είχαν CMV λοίμωξη και 6/36 ασθενείς (16,7%) είχαν νόσο CMV.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μια αναδρομική μελέτη διερεύνησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ακυκλοβίρης συν της προφύλαξης με Megalotect CP και της πρώιμης θεραπείας με γανκυκλοβίρη σε υψηλού κινδύνου για CMV παιδιατρικούς ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (79 ασθενείς με μέση ηλικία τα $14,1 \pm 4,9$ έτη, εύρος 2,5 – 20). Η ελάχιστη περίοδος παρακολούθησης ήταν 12 μήνες. Το ανοσοκατασταλτικό σχήμα περιελάμβανε κυκλοσπορίνη Α και στεροειδή, με την προσθήκη αζαθειοπρίνης σε 4 ασθενείς που έλαβαν νεφρό από ζώντα συγγενή δότη. Τα επεισόδια οξείας απόρριψης αντιμετωπίστηκαν με ενδοφλέβιες ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης. 39 R- (αρνητικοί) ασθενείς έλαβαν 150 mg/kg Megalotect CP την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα, 100 mg/kg τις ημέρες 15 και 30, και 50 mg/kg τις ημέρες 45, 60 και 120 μετά τη μεταμόσχευση και την από του στόματος λήψη ακυκλοβίρης. 40 R+ (θετικοί) ασθενείς έλαβαν μόνο από του στόματος ακυκλοβίρη στην ίδια δοσολογία με τους R- ασθενείς. Παρουσία CMV λοίμωξης, 10 mg/kg σωματικού βάρους ημερησίως ενδοφλέβιας γανκυκλοβίρης χορηγήθηκαν για τουλάχιστον 2 εβδομάδες ή έως τη λήψη αρνητικής αντιγοναιμίας. Στην ομάδα R- που ελάμβανε θεραπεία με Megalotect CP, εκ των 33 CMV οροαρνητικών ληπτών (R-) που έλαβαν το μόσχευμα από CMV οροθετικό δότη (D+) οι 18 (54,5%) εμφάνισαν CMV λοίμωξη, ενώ δεν υπήρξε λοίμωξη στους 6 CMV οροαρνητικούς λήπτες (R-) που έλαβαν το μόσχευμα από CMV αρνητικό δότη. Στην ομάδα R+ που ελάμβανε μόνο ακυκλοβίρη, εκ των 28 CMV R+ ληπτών που έλαβαν μόσχευμα από CMV D+ δότη, οι 11 (39,3%) εμφάνισαν CMV λοίμωξη, ενώ εκ των 12 R+ ληπτών που έλαβαν μόσχευμα από CMV D- δότη, ο ένας εμφάνισε CMV λοίμωξη (8,3%).

Μεταμόσχευση καρδιάς

Μια ανοικτής επισήμανσης, συγκριτική, αναδρομική μελέτη διερεύνησε τη συνδυαστική προφύλαξη με Megalotect CP συν γανκυκλοβίρη έναντι της μονοθεραπείας με Megalotect CP σε 207 υψηλού κινδύνου ενήλικες λήπτες καρδιακού μοσχεύματος (μέση ηλικία 52,2 έτη) που έλαβαν αλλομόσχευμα από οροθετικούς δότες (D+/R-). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν πολυκλωνική αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη κουνελιού ως θεραπεία επαγωγής. Η κυκλοσπορίνη Α, η αζαθειοπρίνη και η πρεδνιζόνη χρησιμοποιήθηκαν ως ανοσοκατασταλτική θεραπεία συντήρησης. Τα επεισόδια οξείας απόρριψης αντιμετωπίστηκαν με ημερήσια ταχεία δόση (bolus) πρεδνιζόνης για 3 διαδοχικές ημέρες. Στην ομάδα Α, 96 ασθενείς έλαβαν μόνο Megalotect CP, ενώ στην ομάδα Β, 111 ασθενείς έλαβαν Megalotect CP με γανκυκλοβίρη. 100 mg/kg Megalotect CP χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως πριν από τη μεταμόσχευση και τις μετεγχειρητικές ημέρες 1, 7, 14, 21 και 28. Οι ασθενείς με νόσο CMV υποβλήθηκαν σε θεραπεία με γανκυκλοβίρη για 21 ημέρες σε συνδυασμό με μείωση της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Επιπλέον το Megalotect CP χορηγούνταν εβδομαδιαίως. Στην ομάδα Α, το 53,1% είχε CMV λοίμωξη και το 32,3% (31/96 ασθενείς) είχε νόσο CMV. Στην ομάδα Β, το 65,8% είχε CMV λοίμωξη και το 11,7% (13/111 ασθενείς) είχε νόσο CMV. Τέσσερις σχετιζόμενοι με τον CMV θάνατοι παρατηρήθηκαν στην ομάδα Α. Τρεις ασθενείς απεβίωσαν λόγω βαριάς σηψαιμίας από CMV, ενώ ένας ασθενής απεβίωσε από εγκεφαλίτιδα από CMV. Δεν παρατηρήθηκαν σχετιζόμενοι με τον CMV θάνατοι στην ομάδα Β, κάτι που αντανακλά ένα στατιστικά σημαντικό όφελος του συνδυασμού Megalotect CP και γανκυκλοβίρης έναντι της προφύλαξης μόνο με Megalotect CP (P=0,0326).

Μια ανοικτής επισήμανσης, μονοκεντρική μελέτη διερεύνησε την παθητική ανοσοποίηση έναντι του CMV σε ενήλικες λήπτες αλλομοσχεύματος (146 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση καρδιάς

μεταξύ του 1984 και του 1991 με διάμεση ηλικία τα 47 έτη). Η περίοδος παρακολούθησης κυμάνθηκε από 13 έως 73 μήνες (διάμεση διάρκεια 43 μήνες). Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία συντήρησης αποτελείται από κυκλοσπορίνη Α και πρεδνιζόνη. Αζαθειοπρίνη προστέθηκε σ' αυτό το σχήμα σε 11 ασθενείς λόγω υποτροπιάζουσας απόρριψης εντός του πρώτου έτους. Στην ομάδα θεραπείας, 65 ασθενείς CMV (R-) έλαβαν 150 mg/kg Megalotect CP κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης και 100 mg/kg Megalotect CP τις ημέρες 2, 7, 14, 28, 42, 56 και 72 μετά τη μεταμόσχευση, ενώ η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από 81 ασθενείς CMV (R+) οι οποίοι δεν έλαβαν προφύλαξη έναντι του CMV. Στην ομάδα θεραπείας, 21/65 (R-) ασθενείς (32,3%) είχαν CMV λοίμωξη και 11/65 (R-) ασθενείς (16,9%) είχαν νόσο CMV. Στην ομάδα ελέγχου, 40/81 (R-) ασθενείς (49,4%) είχαν CMV λοίμωξη και 10/81 (R-) ασθενείς (12,3%) είχαν νόσο CMV.

Μεταμόσχευση πνεύμονα

Μια αναδρομική, μονοκεντρική μελέτη διερεύνησε την ανοσοσφαιρίνη CMV για την προφύλαξη και τη θεραπεία της CMV λοίμωξης (αναλύθηκαν 156 ενήλικες ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση πνεύμονα μεταξύ του 2007 και του 2011 με μέση ηλικία τα 52 έτη (εύρος 17-67 έτη)). Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 19,2 μήνες. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία επαγωγής με βασιλιζιμάμπη και τριπλή ανοσοκατασταλτική θεραπεία (τακρόλιμους, μυκοφαινολική μοφετίλη, μεθυλπρεδνιζολόνη ακολουθούμενη από πρεδνιζολόνη). Έγινε έναρξη ενδοφλέβιας γανκυκλοβίρης σε όλους τους ασθενείς που διέτρεχαν κίνδυνο (D+/R- ή R+) κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας μετά τη μεταμόσχευση. Στην ομάδα θεραπείας, 23 ασθενείς D+/R- έλαβαν 2 ml/kg Megalotect CP τις ημέρες 1, 4, 8, 15 και 30 μετά τη μεταμόσχευση και, στη συνέχεια, μηνιαίως για ένα επιπλέον έτος και βαλγανκυκλοβίρη για 6 μήνες. Στην ομάδα ελέγχου, 133 ασθενείς R+ έλαβαν βαλγανκυκλοβίρη για 3 μήνες. Στην ομάδα θεραπείας, 14/23 (D+/R-) ασθενείς (61%) είχαν CMV λοίμωξη και 4/23 (D+/R-) ασθενείς (17,4%) είχαν νόσο CMV, ενώ στην ομάδα ελέγχου 46/133 (R+) ασθενείς (35%) είχαν CMV λοίμωξη και 6/133 (R+) ασθενείς (4%) είχαν νόσο CMV. Η θνησιμότητα ήταν 4/23 (D+R-) ασθενείς (17,4%) στην ομάδα θεραπείας και 40/133 (R+) ασθενείς (30%) στην ομάδα ελέγχου.

Μια συγκριτική, αναδρομική μελέτη διερεύνησε τη συνδυαστική προφύλαξη έναντι του CMV έπειτα από μεταμόσχευση πνεύμονα σε 68 ενήλικες ασθενείς που έλαβαν πνευμονικό μόσχευμα (μέση ηλικία 55,8 έτη στην ομάδα θεραπείας και 49,2 έτη στην ομάδα ελέγχου) με CMV οροθετικό αλλομόσχευμα. Η διάμεση περίοδος παρακολούθησης ήταν 16,5 μήνες στην ομάδα ελέγχου (5,3 έως 69,5 μήνες) και 23,8 μήνες στην ομάδα μελέτης (11,9 έως 35 μήνες). Στην ομάδα ελέγχου, 30 ασθενείς (που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση από το 1994 έως το 2000) έλαβαν μόνο γανκυκλοβίρη για τους πρώτους 3 μήνες μετεγχειρητικά, ενώ στην ομάδα θεραπείας, 38 ασθενείς (που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση από το 2000 έως το 2004) έλαβαν επιπλέον θεραπεία με 1 ml/kg Megalotect CP σε 7 δόσεις εντός του πρώτου μήνα μετά τη μεταμόσχευση.

Πίνακας 1: Αποτελέσματα της μελέτης

	Ομάδα θεραπείας (γανκυκλοβίρη + Megalotect CP) (N=38)	Ομάδα ελέγχου (μόνο γανκυκλοβίρη) (N=30)
Επιβίωση 1 έτους	81,6%	63,3%
Επιβίωση 3 ετών	71,5%	40%
1 έτος χωρίς επανενεργοποίηση του CMV ή <i>de novo</i> λοίμωξη	71,5%	51,1%
	Ομάδα θεραπείας (γανκυκλοβίρη + Megalotect CP) (N=38)	Ομάδα ελέγχου (μόνο γανκυκλοβίρη) (N=30)
3 έτη χωρίς επανενεργοποίηση του CMV ή <i>de novo</i> λοίμωξη	66,4%	30%
Ανάπτυξη νόσου CMV κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης	13,2%	43,3%
Ανάπτυξη πνευμονίτιδας από CMV	13,2%	33,3%

Εμφάνιση συνδρόμου CMV	0%	10%
1 έτος χωρίς σύνδρομο αποφρακτικής βρογχιολίτιδας (BOS)	91,0%	69,7%
3 έτη χωρίς BOS	82%	54,3%
Σχετιζόμενος με τον CMV θάνατος	0%	16,7%

Μεταμόσχευση μυελού των οστών (BMT)

Μια τυχαίοποιημένη συγκριτική μελέτη διερεύνησε τη χρήση ενδοφλέβιας υπερανοσοσφαιρίνης στην πρόληψη της CMV λοίμωξης σε 49 ενήλικες ασθενείς με λευχαιμία, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αλλογενή BMT από HLA συμβατά αδέρφια (μέση ηλικία 22 (ομάδα Megalotect CP) και 22,5 έτη (ομάδα ελέγχου)). Η περίοδος παρακολούθησης ήταν 110 ημέρες. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν σχήμα προετοιμασίας με κυκλοφωσφamide και ολοσωματική ακτινοβολία. Στην ομάδα θεραπείας, 26 ασθενείς έλαβαν 1 ml/kg Megalotect CP, ενώ στην ομάδα ελέγχου, 23 ασθενείς έλαβαν 2 ml/kg φυσιολογικής ανοσοσφαιρίνης την ημέρα -7, καθώς και τις ημέρες 13, 33, 73 και 93 μετά την BMT. Εντός των πρώτων 110 ημερών μετά την BMT, 1/26 ασθενείς (4%) στην ομάδα θεραπείας και 6/23 ασθενείς (26%) στην ομάδα ελέγχου ανέπτυξαν σχετιζόμενη με CMV διάμεση πνευμονίτιδα. Δύο ασθενείς στην ομάδα που υποβαλλόταν σε θεραπεία με Megalotect CP ανέπτυξαν σχετιζόμενη με CMV διάμεση πνευμονίτιδα μετά τη διακοπή της θεραπείας (Ημέρες 143 και 153).

Μια ανοικτής επισήμανσης, μη συγκριτική μελέτη διερεύνησε την ελάττωση της νόσου CMV μέσω προφύλαξης με CMV υπερανοσοσφαιρίνη συν από του στόματος ακυκλοβίρη σε 93 ενήλικες λήπτες BMT (διάμεση ηλικία 22 έτη, εύρος 1-49 έτη). Οξεία GVHD αναφέρθηκε για 43 (48,3%) (βαθμός <II), 18 (20,2%) (βαθμός II) και 28 (34,3%) (βαθμός III-IV) ασθενείς. Η ολοσωματική ακτινοβολία εφαρμόστηκε σε κλασματοποιημένο σχήμα τις Ημέρες -3 έως -1. 100 mg/kg Megalotect CP χορηγήθηκαν δύο φορές πριν από την BMT και, στη συνέχεια, κάθε τρίτη εβδομάδα έως την ημέρα 100 μετά την BMT. 11/93 ασθενείς (11,8%) εμφάνισαν στοιχεία CMV λοίμωξης. Εξ αυτών, 6 ασθενείς ανέπτυξαν CMV λοίμωξη κατά την περίοδο λήψης προφυλακτικής αγωγής με CMV υπερανοσοσφαιρίνη, ενώ ο ιός επανενεργοποιήθηκε σε 5 ασθενείς μετά τη διακοπή του Megalotect CP. Μεταξύ των ασθενών που έπασχαν από βαριά GVHD, 10/38 ασθενείς (26,2%) ανέπτυξαν CMV λοίμωξη, σε αντίθεση με μόνο 1/55 ασθενείς (1,8%) που εμφάνισαν ήπια GVHD.

Αποτελέσματα μετα-αναλύσεων

Μετα-αναλύσεις των βιβλιογραφικών δεδομένων για την κλινική αποτελεσματικότητα έχουν πραγματοποιηθεί προκειμένου να αναλυθούν όλα τα δημοσιευμένα δεδομένα με το Megalotect CP στην εγκεκριμένη ένδειξη της προφύλαξης, ανεξαρτήτως σχεδιασμού της μελέτης. Το ποσοστό της CMV λοίμωξης καθορίστηκε ως παράμετρος ανάλυσης για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Μία μετα-ανάλυση καλύπτει όλες τις μελέτες ανεξάρτητα από τον τύπο της μεταμόσχευσης, και μία καλύπτει μόνο τις μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων (μη συμπεριλαμβανομένης της μεταμόσχευσης μυελού των οστών/της λευχαιμίας). Για τα αποτελέσματα, βλ. Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Αποτελέσματα των μετα-αναλύσεων:

	Megalotect CP n/N % 95% Clopper-Pearson CI	Ομάδα ελέγχου n/N % 95% Clopper-Pearson CI
Μετα-ανάλυση (όλες οι ενδείξεις)	422/1137 37,1% 34,3% - 40,0%	286/637 44,9% 41,0% - 48,9%
Αμφίπλευρος έλεγχος χ^2 : p-value = 0,001		
	Megalotect CP n/N % 95% Clopper-Pearson CI	Ομάδα ελέγχου n/N % 95% Clopper-Pearson CI
Μετα-ανάλυση	390/969	283/603

(νεφρικές, καρδιακές και πνευμονικές μεταμοσχεύσεις)	40,2%	46,9%
	37,1% - 43,4%	42,9% - 51,0%
Αμφίπλευρος έλεγχος χ^2 : p-value = 0,009		

Σε αμφότερες τις αναλύσεις, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της CMV λοίμωξης στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Megalotect CP. Λαμβανομένων υπόψη όλων των ενδείξεων, το ποσοστό CMV λοίμωξης μειώθηκε από το 44,9% των ασθενών στην ομάδα ελέγχου στο 37,1% των ασθενών στην ομάδα του Megalotect CP ($p = 0,001$). Λαμβάνοντας υπόψη μόνο τις μεταμοσχεύσεις νεφρού, καρδιάς και πνεύμονα, η μείωση κυμάνθηκε από 46,9% έως 40,2% του συνόλου των ασθενών ($p = 0,009$).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το Megalotect CP είναι άμεσα και πλήρως βιοδιαθέσιμο στην κυκλοφορία του λήπτη μετά την ενδοφλέβια χορήγηση. Κατανέμεται σχετικά γρήγορα μεταξύ του πλάσματος και του εξωαγγειακού υγρού και μετά από 3 έως 5 ημέρες περίπου επιτυγχάνεται το ισοζύγιο μεταξύ του ενδο- και εξωαγγειακού χώρου.

Το Megalotect CP έχει περίοδο ημίσειας ζωής 25 ημέρες. Αυτή η περίοδος ημίσειας ζωής μπορεί να ποικίλλει από ασθενή σε ασθενή και εξαρτάται επίσης από την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

Η IgG και τα συμπλέγματά της διασπώνται στα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι ανοσοσφαιρίνες αποτελούν φυσιολογικά συστατικά του ανθρωπίνου σώματος. Διεξαγωγή δοκιμασιών τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση δόσεων σε ζώα και εμβρυοτοξικότητας είναι ανέφικτες λόγω της επαγωγής αντισωμάτων και της παρέμβασης στη δράση τους.

Δεδομένου ότι η κλινική εμπειρία δεν παρέχει καμιά υπόνοια ογκογόνου ή μεταλλαξιογόνου δράσης των ανοσοσφαιρινών, οι πειραματικές μελέτες, ιδίως σε ετερόλογα είδη, δε θεωρούνται απαραίτητες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Γλυκίνη, ύδωρ για ενέσιμα.

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή με οποιαδήποτε άλλο προϊόν IVIg.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά το πρώτο άνοιγμα.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως. Μην καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

10 ml ή 50 ml έτοιμο προς χρήση διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση σε φιαλίδιο (γυαλί τύπου II) με πώμα (βρωμοβουτυλίου) και κάλυμμα (αλουμινίου).

Ένα κουτί περιέχει:

1 φιαλίδιο με 10 ml (1.000 U) διαλύματος για έγχυση ή

1 φιαλίδιο με 50 ml (5.000 U) διαλύματος για έγχυση

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να φέρεται σε θερμοκρασία δωματίου ή σώματος πριν από τη χρήση.

Τα προϊόντα πρέπει να ελέγχονται οπτικά πριν από τη χορήγηση για αιωρούμενα σωματίδια και αποχρωματισμό. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές ή ελαφρώς οπαλίζον και άχρωμο ή υποκίτρινο. Μην χρησιμοποιείτε διαλύματα που είναι θολά ή που έχουν ιζήματα.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BIANEΞ A.E. – Οδός Τατοΐου, 146 71 Νέα Ερυθραία, Τηλ. 210 8009111-120

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

3756/18-1-2019

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

18-1-2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

06/2019