

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Megalotect CP, 100 U/ml, roztwór do infuzji

### **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Immunoglobulina ludzka przeciw wirusowi cytomegalii (CMVIG)

Jeden ml zawiera:

Białko osocza ludzkiego 50 mg (w tym co najmniej 96% stanowi immunoglobulina G), o zawartości przeciwciał przeciwko wirusowi cytomegalii (CMVIG) 100 U\*

\* Jednostki referencyjne Instytutu Paula Ehrlicha

Każda fiolka z 10 ml produktu leczniczego zawiera: 500 mg białka osocza ludzkiego (w tym co najmniej 96% stanowi immunoglobulina G), o zawartości przeciwciał przeciwko wirusowi CMV 1000 U.

Każda fiolka z 50 ml produktu leczniczego zawiera: 2500 mg białka osocza ludzkiego (w tym co najmniej 96% stanowi immunoglobulina G), o zawartości przeciwciał przeciwko wirusowi CMV 5000 U.

Rozkład podklas IgG (wartości przybliżone):

IgG1 65%

IgG2 30%

IgG3 3%

IgG4 2%

Zawartość immunoglobuliny A (IgA) jest ograniczona do  $\leq 2000$  mikrogramów/ml.

Produkt otrzymywany z osocza dawców krwi.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do infuzji

Przejrzysty lub lekko opalizujący i bezbarwny lub jasnożółty roztwór o pH 5,0–5,6 oraz osmolalności 250–350 mOsm/kg.

### **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

#### **4.1 Wskazania do stosowania**

Zapobieganie objawom klinicznym zakażenia wirusem cytomegalii u pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu, zwłaszcza u biorców przeszczepów.

W profilaktyce zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) należy rozważyć jednoczesne stosowanie odpowiednich leków wirusostatycznych.

#### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

Dawka pojedyncza to 1 ml na kg masy ciała.

Podawanie należy rozpoczynać w dniu przeszczepu. W przypadku przeszczepu szpiku kostnego można również rozpatrzyć rozpoczęcie profilaktyki do 10 dni przed przeszczepem, zwłaszcza u pacjentów CMV-seropozytywnych. Należy podać łącznie co najmniej 6 dawek pojedynczych w odstępach co 2-3 tygodnie.

### *Dzieci i młodzież*

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (0-18 lat) nie różni się od dawkowania u dorosłych, ponieważ dawka dla każdego wskazania jest podawana na podstawie masy ciała i dostosowywana do odpowiedzi klinicznej w stanach wymienionych powyżej.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie ma dostępnych dowodów potwierdzających konieczność dostosowania dawki.

### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie jest wymagane dostosowanie dawki, chyba że istnieją ku temu wskazania kliniczne, patrz punkt 4.4.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie jest wymagane dostosowanie dawki, chyba że istnieją ku temu wskazania kliniczne, patrz punkt 4.4.

### Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt leczniczy Megalotect CP należy podawać w postaci infuzji dożylnej z początkową szybkością 0,08 ml/kg mc./godz. przez 10 minut. Patrz punkt 4.4. W przypadku wystąpienia działania niepożądanego należy zmniejszyć szybkość podawania lub przerwać infuzję. Przy dobrej tolerancji szybkość podawania można stopniowo zwiększać maksymalnie do 0,8 ml/kg mc./godz. aż do zakończenia infuzji.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną (ludzka immunoglobulina przeciwko wirusowi cytomegalii) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci z selektywnym niedoborem IgA, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwko IgA, ponieważ podanie produktu zawierającego IgA może spowodować anafilaksję.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Możliwość identyfikacji

W celu poprawy identyfikacji biologicznych produktów leczniczych należy wyraźnie zapisać nazwę i numer serii podanego produktu.

### Środki ostrożności dotyczące stosowania

Potencjalnych powikłań często można uniknąć poprzez zapewnienie, że pacjenci:

- nie wykazują nadwrażliwości na immunoglobulinę ludzką poprzez początkowe powolne (0,08 ml/kg masy ciała/godz.) podawanie produktu,
- są uważnie kontrolowani podczas infuzji w kierunku wystąpienia jakichkolwiek objawów. Szczególnie pacjenci nieleczeni wcześniej immunoglobuliną ludzką, pacjenci którym zmieniono produkt zawierający ludzkie immunoglobuliny dożylne (IVIg) oraz ci, u których od poprzedniej infuzji upłynął długi okres, powinni być kontrolowani w szpitalu podczas podawania pierwszej

infuzji i jedną godzinę po pierwszej infuzji w celu wykrycia możliwych działań niepożądanych. Wszystkich pozostałych pacjentów należy obserwować przez co najmniej 20 minut po podaniu.

U wszystkich pacjentów podawanie immunoglobulin dożylnych wymaga:

- odpowiedniego nawodnienia przed rozpoczęciem infuzji immunoglobulin dożylnych,
- monitorowania diurezy,
- monitorowania stężenia kreatyniny w surowicy,
- unikania jednoczesnego stosowania diuretyków pętlowych (patrz punkt 4.5).

W przypadku wystąpienia działania niepożądanego należy zmniejszyć szybkość podawania lub przerwać infuzję. Wymagane leczenie zależy od rodzaju i ciężkości działania niepożądanego.

#### Reakcja związana z infuzją

Niektóre działania niepożądane (np. ból głowy, nagłe zaczerwienienie skóry, dreszcze, ból mięśni, świszczący oddech, tachykardia, ból dolnej części pleców, nudności i niedociśnienie tętnicze) mogą być związane z szybkością infuzji. Należy ściśle przestrzegać zalecanej szybkości infuzji podanej w punkcie 4.2. W czasie trwania infuzji należy uważnie kontrolować i dokładnie obserwować pacjentów w kierunku występowania jakichkolwiek objawów.

Działania niepożądane mogą występować częściej

- u pacjentów, którzy otrzymują immunoglobulinę ludzką po raz pierwszy lub w rzadkich przypadkach u pacjentów, którym zmieniono podawany wcześniej produkt leczniczy zawierający ludzką immunoglobulinę na inny lub u pacjentów, u których występuje długa przerwa od poprzedniej infuzji.
- u pacjentów z nieleczonym zakażeniem lub współistniejącym przewlekłym stanem zapalnym

#### Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości występują rzadko.

Anafilaksja może rozwijać się u pacjentów

- z niewykrywalnym IgA, u których występują przeciwciała przeciwko IgA
- którzy dobrze tolerowali wcześniejsze leczenie immunoglobuliną ludzką

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe postępowanie medyczne do leczenia wstrząsu.

#### Powikłania zakrzepowo-zatorowe

Istnieją dowody kliniczne wskazujące na związek pomiędzy podawaniem immunoglobulin dożylnych i zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi, takimi jak zawał mięśnia sercowego, epizod naczyniowo-mózgowy (w tym udar mózgu), zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich. Przyjmuje się, że podanie wysokich dawek immunoglobuliny pacjentom z grup ryzyka prowadzi do względnego zwiększenia lepkości krwi. Należy zachować ostrożność w przypadku zalecania i infuzji immunoglobulin dożylnych pacjentom otyłym i pacjentom z istniejącymi czynnikami ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowych (takimi jak podeszły wiek, nadciśnienie, cukrzyca, choroba naczyniowa lub epizody zakrzepowe w wywiadzie, pacjenci z nabytymi lub wrodzonymi predyspozycjami do zakrzepicy, pacjenci po długotrwałym okresie unieruchomienia, pacjenci z ciężką hipowolemią oraz pacjenci z chorobami objawiającymi się wzrostem lepkości krwi).

U pacjentów z istniejącym ryzykiem wystąpienia zakrzepowo-zatorowych działań niepożądanych produkty zawierające immunoglobuliny dożylnie należy podawać z najmniejszą możliwą szybkością infuzji i w możliwie najmniejszej dawce.

#### Ostra niewydolność nerek

Przypadki ostrej niewydolności nerek zgłaszano u pacjentów, którzy otrzymywali leczenie immunoglobulinami dożylnymi. W większości przypadków rozpoznano czynniki ryzyka,

np. istniejącą wcześniej niewydolność nerek, cukrzycę, hipowolemię, nadwagę, jednoczesne przyjmowanie produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym lub wiek pacjenta powyżej 65 lat.

Przed infuzją immunoglobulin dożylnych oraz następnie w odpowiednich odstępach czasu należy oceniać parametry nerkowe, zwłaszcza u pacjentów, u których istnieje potencjalne zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek. U pacjentów z istniejącym ryzykiem wystąpienia ostrej niewydolności nerek produkty immunoglobulin dożylnych należy podawać z najmniejszą możliwą szybkością infuzji i w możliwie najmniejszej dawce.

W przypadku wystąpienia zaburzeń czynności nerek należy rozważyć przerwanie podawania immunoglobulin dożylnych.

Przypadki występowania zaburzeń czynności nerek i ostrej niewydolności nerek obserwowano po podaniu wielu zarejestrowanych produktów immunoglobulin dożylnych, zawierających różne substancje pomocnicze, takie jak sacharoza, glukoza i maltoza, a produkty zawierające sacharozę jako stabilizator stanowiły największą część takich przypadków. U pacjentów z grup ryzyka można rozważyć stosowanie produktów immunoglobulin dożylnych niezawierających sacharozy. Produkt leczniczy Megalotect CP nie zawiera sacharozy, glukozy ani maltozy.

#### Zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (AMS)

W związku z leczeniem immunoglobulinami dożylnymi zgłaszano występowanie zespołu aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (ang. *aseptic meningitis syndrome*, AMS). Zespół występuje zwykle w ciągu kilku godzin do 2 dni po podaniu immunoglobuliny dożylnej. W badaniach płynu mózgowo-rdzeniowego często stwierdza się pleocytozę w liczbie do kilku tysięcy komórek na mm<sup>3</sup>, głównie serii granulocytowej, i zwiększone stężenia białka do kilkuset mg/dl. AMS może występować częściej w związku z leczeniem immunoglobulinami dożylnymi w dużych dawkach (2 g/kg).

Pacjenci wykazujący takie objawy przedmiotowe i podmiotowe powinni być poddani pełnemu badaniu neurologicznemu, w tym badaniom płynu mózgowo-rdzeniowego, aby wykluczyć inne przyczyny zapalenia opon.

Przerwanie leczenia immunoglobulinami dożylnymi powodowało remisję AMS w ciągu kilku dni bez następstw.

#### Niedokrwistość hemolityczna

Produkty immunoglobulin dożylnych mogą zawierać przeciwciała grup krwi, mogące działać jako hemolizyny i powodować *in vivo* opłaszczanie krwinek czerwonych immunoglobulinami, powodując pozytywną bezpośrednią reakcję antyglobulinową (test Coombsa) i rzadko hemolizę. Niedokrwistość hemolityczna może rozwijać się po leczeniu immunoglobulinami dożylnymi z powodu nasilonej sekwestracji krwinek czerwonych. Pacjentów otrzymujących immunoglobuliny dożylne należy obserwować w kierunku wystąpienia klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych hemolizy (patrz punkt 4.8).

#### Neutropenia/leukopenia

Po leczeniu produktami immunoglobulin dożylnych zgłaszano przejściowe zmniejszenie liczby neutrofilii i (lub) epizody neutropenii, czasami poważne. Zazwyczaj występuje to w ciągu godzin lub dni po podaniu produktu immunoglobulin dożylnych i ustępuje samoistnie w ciągu 7-14 dni.

#### Ostre potransfuzyjne uszkodzenie płuc (ang. *Transfusion Related Acute Lung Injury*, TRALI)

U pacjentów otrzymujących immunoglobuliny dożylne zgłaszano występowanie ostrego niekardiogenego obrzęku płuc [ostrego potransfuzyjnego uszkodzenia płuc (TRALI)]. TRALI charakteryzuje się ciężką hipoksją, dusznością, przyspieszonym oddechem, sinicą, gorączką i niedociśnieniem tętniczym. Objawy TRALI zazwyczaj występują w czasie lub w ciągu 6 godzin od transfuzji, często w ciągu 1-2 godzin. Z tego powodu należy monitorować pacjentów otrzymujących immunoglobuliny dożylne w kierunku działań niepożądanych ze strony płuc i należy natychmiast przerwać infuzję w przypadku ich wystąpienia. TRALI jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu wymagającym natychmiastowego leczenia na oddziale intensywnej opieki medycznej.

#### Wpływ na wyniki testów serologicznych

Po podaniu immunoglobuliny może nastąpić przemijające zwiększenie poziomu różnych, biernie przeniesionych przeciwciał we krwi pacjenta, co może powodować fałszywie dodatnie wyniki badań serologicznych.

Bierne przeniesienie przeciwciał przeciwko antygenom erytrocytarnym, np. A, B i D, może zakłócać wyniki niektórych badań serologicznych w kierunku obecności przeciwciał przeciwko krwinkom czerwonym, na przykład bezpośredniego testu antyglobulinowego (DAT, bezpośredni test Coombsa).

#### Czynniki zakaźne

Standardowe środki ostrożności stosowane w celu zapobiegania zakażeniom w związku ze stosowaniem produktów leczniczych przygotowanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe poszczególnych pobranych próbek lub całych pul osocza w kierunku swoistych markerów zakażenia oraz wprowadzenie skutecznych etapów procesu wytwarzania w celu inaktywacji/usunięcia wirusów. Mimo to w przypadku podawania produktów leczniczych przygotowanych z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to również nieznanych lub nowo odkrytych wirusów i innych patogenów.

Podejmowane działania są uważane za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak ludzki wirus niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirus zapalenia wątroby typu C (HCV), jak również bezotoczkowego wirusa zapalenia wątroby typu A (HAV). Podejmowane działania mogą mieć ograniczoną skuteczność wobec wirusów bezotoczkowych, takich jak parwovirus B19.

Istnieją wystarczające doświadczenia kliniczne potwierdzające brak przypadków przeniesienia wirusa zapalenia wątroby typu A lub parwovirusa B19 wraz z immunoglobulinami, ponadto uważa się, że zawartość przeciwciał w preparatach immunoglobulin znacząco podnosi bezpieczeństwo wirusologiczne produktów leczniczych.

#### *Dzieci i młodzież*

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wymienione dla dorosłych należy uwzględnić również dla dzieci i młodzieży.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Szczepionki zawierające żywe atenuowane wirusy

Podanie immunoglobuliny może osłabić w okresie co najmniej 6 tygodni do 3 miesięcy skuteczność szczepionek zawierających żywe atenuowane wirusy, takie jak szczepionki przeciwko odrze, różyczce, śwince i ospie wietrznej. Po podaniu produktu leczniczego Megalotect CP należy zachować 3-miesięczną przerwę przed zastosowaniem szczepionki zawierającej żywe atenuowane wirusy. W przypadku szczepienia przeciwko odrze zmniejszenie skuteczności szczepionki może utrzymywać się do 1 roku. Z tego powodu zaleca się oznaczenie miana przeciwciał u pacjentów szczepionych przeciwko odrze.

#### Diuretyki pętlowe

Należy unikać jednoczesnego stosowania diuretyków pętlowych.

#### *Dzieci i młodzież*

Oczekuje się, że interakcje wymienione dla dorosłych mogą wystąpić również u dzieci i młodzieży.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego u kobiet w okresie ciąży nie określono w kontrolowanych badaniach klinicznych. W związku z tym należy go stosować u kobiet w okresie

ciąży i karmienia piersią z zachowaniem ostrożności. Wykazano, że produkty zawierające immunoglobuliny dożylnie przenikają przez łożysko, co nasila się w trzecim trymestrze. Doświadczenie kliniczne wynikające ze stosowania immunoglobulin, dodatkowo potwierdzone danymi dotyczącymi podawania immunoglobuliny ludzkiej przeciw wirusowi cytomegalii, wskazuje na to, że nie należy spodziewać się szkodliwego wpływu CMVIG na przebieg ciąży, na płód ani noworodka.

#### Karmienie piersią

Immunoglobuliny przenikają do mleka ludzkiego. Nie przewiduje się negatywnego wpływu na karmione piersią noworodki/niemowlęta.

#### Płodność

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania immunoglobulin wskazują, że nie należy spodziewać się szkodliwego wpływu na płodność.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Megalotect CP może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane podczas leczenia, powinni poczekać na ich ustąpienie przed rozpoczęciem prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do działań niepożądanych spowodowanych ludzkimi normalnymi immunoglobulinami należą (wymieniono według malejącej częstości występowania; patrz również punkt 4.4.):

- dreszcze, ból głowy, zawroty głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, ból stawów, niskie ciśnienie tętnicze krwi i umiarkowany ból dolnej części pleców
- odwracalne reakcje hemolityczne; zwłaszcza u pacjentów z grupą krwi A, B i AB oraz (rzadko) niedokrwistość hemolityczna wymagająca transfuzji
- (rzadko) nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi oraz w odosobnionych przypadkach wstrząs anafilaktyczny, nawet jeśli po poprzednim podaniu produktu pacjent nie wykazywał nadwrażliwości
- (rzadko) przejściowe reakcje skórne (w tym toczень rumieniowaty skórny - częstość nieznana)
- (bardzo rzadko) reakcje zakrzepowo-zatorowe, takie jak zawał mięśnia sercowego, udar, zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich
- przypadki odwracalnego aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych
- przypadki zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy i (lub) występowanie ostrej niewydolności nerek
- przypadki ostrego potransfuzyjnego uszkodzenia płuc (ang. *Transfusion Related Acute Lung Injury*, TRALI)

Informacje dotyczące bezpieczeństwa w odniesieniu do czynników zakaźnych, patrz punkt 4.4.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Przedstawiona poniżej tabela została utworzona zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz poziomem terminów zalecanych.

Częstości określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

*Niepożądane działania zaobserwowane w badaniach klinicznych*

W programie badań klinicznych (3 badania kliniczne, pojedyncza dawka) przeprowadzonym z użyciem preparatów CMVIG firmy Biotest, w którym wzięło udział ogółem 33 pacjentów, nie zidentyfikowano żadnych działań niepożądanych związanych z produktami leczniczymi firmy Biotest zawierającymi CMVIG.

*Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (częstość nieznana – nie można ocenić częstości na podstawie dostępnych danych):*

| <b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>     | <b>Działania niepożądane</b>                                                                 |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                | niedokrwistość hemolityczna                                                                  |
| Zaburzenia układu immunologicznego                | wstrząs anafilaktyczny, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, nadwrażliwość |
| Zaburzenia układu nerwowego                       | ból głowy, zawroty głowy                                                                     |
| Zaburzenia żołądka i jelit                        | wymioty                                                                                      |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              | wysypka, rumień, wysypka polekowa, świąd                                                     |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | ból stawów                                                                                   |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 | ostra niewydolność nerek                                                                     |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:      | dreszcze, gorączka, zmęczenie                                                                |
| Badania diagnostyczne                             | wzrost stężenia kreatyniny w surowicy krwi                                                   |

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych  
Działań Produktów Leczniczych Urzędu  
Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów  
Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie może prowadzić do nadmiernej ilości płynu w organizmie oraz zwiększonej lepkości krwi, szczególnie u pacjentów z grup ryzyka, w tym pacjentów w podeszłym wieku lub z zaburzeniami kardiologicznymi lub czynności nerek (patrz punkt 4.4).

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

## 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: surowice odpornościowe i immunoglobuliny, immunoglobuliny specyficzne, kod ATC: J06BB09.

Megalotect CP jest preparatem immunoglobulinowym z osocza dawców, o wysokim mianie przeciwciał przeciwko wirusowi CMV. Posiada zdefiniowane i wysokie miano przeciwciał przeciw wirusowi CMV o wysokiej awidności. Zawiera też przeciwciała w klasie IgG przeciw innym patogenom reprezentatywnym dla dużej liczby zdrowych osób, których osocze weszło w skład pul osocza, z których uzyskano produkt leczniczy. Rozkład podklas IgG jest ściśle proporcjonalny do rozkładu w naturalnym osoczu ludzkim.

### Mechanizm działania

Biotest CMVIG jest preparatem zawierającym swoiste poliklonalne immunoglobuliny przeciw wirusowi CMV, które wiążą się z antygenami powierzchniowymi wirusa CMV, tym samym neutralizując potencjalne wnikanie CMV do komórki gospodarza i prezentując cząstkę CMV do fagocytozy. Przeciwciała zawarte w produkcie leczniczym Biotest CMVIG modulują też komórki układu odpornościowego i wchodzi z nimi w interakcje (komórki dendrytyczne, monocyty, limfocyty B i T), nasilając pozytywną równowagę immunologiczną oprócz hamowania replikacji wirusa CMV skutkującego działaniem wirusostatycznym.

### Działanie farmakodynamiczne

Głównym mechanizmem działania produktu leczniczego Biotest CMVIG jest wiązanie krążącego wirusa. Swoiste przeciwciała przeciw wirusowi CMV blokują zakażenie różnych typów komórek wirusem CMV o wszystkich genotypach oraz wariantami wirusa, które są odporne na wirusostatyki. Oprócz tego produkt leczniczy Biotest CMVIG może aktywować komórki układu odpornościowego reagujące z wirusem CMV, powodując powstawanie długotrwałych reakcji ze strony układu odpornościowego, skierowanych swoiście przeciw wirusowi CMV. Wykazuje też dodatkowe właściwości immunomodulujące, niezależnie od CMV, które przyczyniają się do redukcji odrzucenia przeszczepu.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kliniczną CMVIG badano w różnych warunkach, również w odniesieniu do pacjentów poddawanych przeszczepom narządów litych i komórek macierzystych. W przypadku przeszczepów nerek CMVIG zmniejszyła częstość występowania zakażenia wirusem CMV z 41,7 % (grupa kontrolna) do 21,1 % (grupa otrzymująca produkt leczniczy Biotest CMVIG). Inne przykłady obejmują przeszczep płuc, gdzie częstość występowania zachorowań spowodowanych wirusem CMV zmniejszyła się z 43,3 % (grupa kontrolna) do 13,2 % (grupa otrzymująca produkt leczniczy Biotest CMVIG) oraz przeszczep szpiku kostnego, gdzie częstość występowania śródmiąższowego zapalenia płuc zmniejszyła się z 26,1 % do 3,8 %.

### Przeszczep nerki

W prospektywnym, randomizowanym badaniu kontrolnym badano skuteczność profilaktyki hiperimmunoglobulinowej zakażeń CMV u pacjentów po przeszczepie nerki. Do badania włączono 74 pacjentów, którzy po raz pierwszy otrzymali nerkę od zmarłego dawcy. Średni okres obserwacji wynosił 45 miesięcy. Pacjenci otrzymywali schemat leczenia immunosupresyjnego obejmujący metyloprednizolon i cyklosporynę A. W grupie terapeutycznej 38 pacjentów otrzymało dawkę 2 ml/kg Biotest CMVIG dożylnie bezpośrednio przed przeszczepem i następnie w dniach 1, 2, 4, 18, 32, 46, 60, 74 i 88 po przeszczepie. Grupa kontrolna składała się z 36 pacjentów, którzy nie otrzymywali produktu Biotest CMVIG. W grupie terapeutycznej u łącznie 8 na 38 pacjentów (21,1 %) występowało zakażenie CMV, a u 5 na 38 pacjentów (13,2 %) występowała choroba CMV, podczas gdy w grupie kontrolnej u łącznie 15 na 36 pacjentów (41,7 %) występowało zakażenie CMV, a u 6 na 36 pacjentów (16,7 %) występowała choroba CMV.

### *Dzieci i młodzież*

W badaniu retrospektywnym badano skuteczność i bezpieczeństwo wczesnej profilaktyki acyklowirem i produktem Biotest CMVIG oraz wczesnego leczenia gancyklowirem u pacjentów pediatrycznych po przeszczepie nerki i z wysokim ryzykiem CMV (79 pacjentów, średnia wieku  $14,1 \pm 4,9$  lat, zakres 2,5-20). Minimalny okres obserwacji wynosił 12 miesięcy. Schemat leczenia immunosupresyjnego obejmował cyklosporynę A i steroidy, z dodatkiem azatiopryny u 4 pacjentów, którzy otrzymali nerkę od żyjącego spokrewnionego dawcy. Ostre epizody odrzucenia leczono dożylnymi pulsami metyloprednizolonu. 39 pacjentów R- otrzymało 150 mg/kg produktu Biotest CMVIG w pierwszym dniu po operacji, 100 mg/kg w dniach 15 i 30 oraz 50 mg/kg w dniach 45, 60 i 120 po przeszczepie oraz doustnie acyklowir. 40 pacjentów R+ otrzymało tylko doustny acyklowir w takiej samej dawce jak pacjenci R-. W przypadku występowania zakażenia CMV podawano dożylnie gancyklowir w dawce 10 mg/kg masy ciała na dobę przez co najmniej 2 tygodnie lub do uzyskania ujemnej antygenemii. W grupie R- otrzymującej leczenie produktem Biotest CMVIG spośród 33 biorców CMV-seronegatywnych (R-), którzy otrzymali przeszczep od dawców CMV-seropozytywnych (D+), u 18 (54,4 %) wystąpiło zakażenie CMV, a u 6 biorców CMV-seronegatywnych (R-), którzy otrzymali przeszczep od dawcy CMV-negatywnego, nie wystąpiło zakażenie. W grupie R+ otrzymującej tylko acyklowir spośród 28 biorców CMV R+, którzy otrzymali przeszczep od dawcy CMV D+, u 11 (39,3 %) wystąpiło zakażenie CMV, a spośród 12 biorców R+, którzy otrzymali przeszczep od dawcy CMV D-, u jednego biorcy wystąpiło zakażenie CMV (8,3 %).

#### Przeszczep serca

Otwarte, porównawcze, retrospektywne badanie oceniało skojarzoną profilaktykę produktem Biotest CMVIG i gancyklowirem w porównaniu z produktem Biotest CMVIG w monoterapii u 207 dorosłych biorców przeszczepu serca z grupy wysokiego ryzyka (średnia wieku 52,2 lata), otrzymujących allogeniczny przeszczep od seropozytywnych dawców (D+/R-). Wszyscy pacjenci otrzymali poliklonalną króliczą globulinę antytymocytową jako leczenie indukcyjne. Cyklosporynę A, azatioprynę i prednizon stosowano jako podtrzymujące leczenie immunosupresyjne. Ostre epizody odrzucenia przeszczepu allogenicznego leczono codziennym bolusem prednizonu przez 3 kolejne dni. W grupie A 96 pacjentów otrzymywało tylko produkt Biotest CMVIG, a w grupie B 111 pacjentów otrzymywało produkt Biotest CMVIG i gancyklowir. Produkt Biotest CMVIG był podawany dożylnie w dawce 100 mg/kg przed przeszczepem i po operacji w dniach 1, 7, 14, 21 i 28. Pacjentów z chorobą CMV leczono gancyklowirem przez 21 dni, w połączeniu z redukcją leczenia immunosupresyjnego. Dodatkowy produkt Biotest CMVIG podawano w odstępach tygodniowych. W grupie A zakażenie CMV wystąpiło u 53,1 %, a choroba CMV wystąpiła u 32,3 % (31/96 pacjentów). W grupie B zakażenie CMV wystąpiło u 65,8 %, a choroba CMV wystąpiła u 11,7% (13/111 pacjentów). W grupie A zaobserwowano cztery zgony związane z CMV, 3 pacjentów zmarło wskutek ciężkiej sepsy CMV, a jeden pacjent zmarł wskutek zapalenia mózgu CMV. W grupie B nie obserwowano zgonów związanych z CMV, co odzwierciedla statystycznie istotną korzyść skojarzonej profilaktyki produktem Biotest CMVIG i gancyklowirem w porównaniu z samym produktem Biotest CMVIG ( $P=0,0326$ ).

W otwartym, jednośrodkowym badaniu oceniano bierną immunizację przeciwko CMV u dorosłych biorców przeszczepów allogenicznych (146 pacjentów, u których przeprowadzano przeszczep serca w latach 1984-1991, średnia wieku 47 lat). Okres obserwacji wynosił 13-73 miesięcy (mediana 43 miesiące). Podtrzymujące leczenie immunosupresyjne obejmowało cyklosporynę A i prednizon. Azatioprynę dodano do tego schematu u 11 pacjentów z powodu nawracającego odrzucenia w ciągu pierwszego roku. W grupie terapeutycznej 65 pacjentów CMV (R-) otrzymało 150 mg/kg produktu Biotest CMVIG podczas operacji i 100 mg/kg produktu Biotest CMVIG w dniach 2, 7, 14, 28, 42, 56 i 72 po przeszczepie, a grupa kontrolna składała się z 81 pacjentów CMV (R+), którzy nie otrzymali profilaktyki CMV. W grupie terapeutycznej u 21 na 65 pacjentów (R-) (32,3 %) występowało zakażenie CMV, a u 11 na 65 pacjentów (R-) (16,9%) występowała choroba CMV. W grupie kontrolnej u 40 na 81 pacjentów (R+) (49,4 %) występowało zakażenie CMV, a u 10 na 81 pacjentów (R+) (12,3 %) występowała choroba CMV.

#### Przeszczep płuc

W retrospektywnym, jednośrodkowym badaniu oceniano immunoglobulinę CMV do zapobiegania i leczenia zakażenia CMV (analizowano 156 dorosłych pacjentów, którzy otrzymali przeszczep serca w latach 2007-2011, średnia wieku 52 lata (zakres 17-67 lat)). Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 19,2 miesiące. Wszyscy pacjenci otrzymali indukcję bazyliksymabem i potrójną immunosupresję (takrolimus, mykofenolan mofetylu, metyloprednizolon, a następnie prednizolon), podawanie dożylnie gancyklowiru rozpoczęto u wszystkich pacjentów z grupy ryzyka (D+/R– lub R+) w pierwszym tygodniu po przeszczepie. W grupie terapeutycznej 23 pacjentów D+/R– otrzymywało produkt Biotest CMVIG w dniach 1, 4, 8, 15 i 30 po przeszczepie, a następnie co miesiąc przez kolejny rok oraz walgancyklowir przez 6 miesięcy. W grupie kontrolnej 133 pacjentów R+ otrzymywało walgancyklowir przez 3 miesiące. W grupie terapeutycznej u 14 na 23 pacjentów (D+/R–) (61 %) występowało zakażenie CMV, a u 4 na 23 pacjentów (D+/R–) (17,4 %) występowała choroba CMV, podczas gdy w grupie kontrolnej u 46 na 133 pacjentów (R+) (35 %) występowało zakażenie CMV, a u 6 na 133 pacjentów (R+) (4 %) występowała choroba CMV. Śmiertelność wynosiła 4 na 23 pacjentów (D+R–) (17,4 %) w grupie terapeutycznej i 40 na 133 pacjentów (R+) (30 %) w grupie kontrolnej.

W porównawczym, retrospektywnym badaniu oceniano skojarzoną profilaktykę CMV po przeszczepie płuc u 68 dorosłych pacjentów poddanych transplantacji płuc (średnia wieku 55,8 lat w grupie terapeutycznej i 49,2 lat w grupie kontrolnej) z CMV-seropozytywnym, allogenicznym przeszczepem. Mediana okresu obserwacji wynosiła 16,5 miesiące w grupie kontrolnej (5,3-69,5 miesiące) i 23,8 miesiące w badanej grupie (11,9-35 miesiące). W grupie kontrolnej 30 pacjentów (przeszczep w latach 1994-2000) otrzymywało sam gancyklowir przez pierwsze 3 miesiące po operacji, a w grupie terapeutycznej 38 pacjentów (przeszczep w latach 2000-2004) otrzymywało dodatkowe leczenie 1 ml/kg Biotest CMVIG w 7 dawkach w czasie pierwszego miesiąca po przeszczepie.

Tabela 1: Wyniki badania

|                                                                      | Grupa terapeutyczna<br>(gancyklowir +<br>Biotest CMVIG)<br>(N=38) | Grupa kontrolna<br>(gancyklowir<br>w monoterapii)<br>(N=30) |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 1-roczone przeżycie                                                  | 81,6 %                                                            | 63,3 %                                                      |
| 3-letnie przeżycie                                                   | 71,5 %                                                            | 40 %                                                        |
| 1-roczy okres bez reaktywacji CMV lub zakażenia<br><i>de novo</i>    | 71,5 %                                                            | 51,1 %                                                      |
| 3-letni okres bez reaktywacji CMV lub zakażenia<br><i>de novo</i>    | 66,4 %                                                            | 30 %                                                        |
| Rozwój choroby CMV podczas obserwacji                                | 13,2 %                                                            | 43,3 %                                                      |
| Rozwój zapalenia płuc CMV                                            | 13,2 %                                                            | 33,3 %                                                      |
| Występowanie zespołu CMV                                             | 0 %                                                               | 10 %                                                        |
| 1-roczy okres bez zespołu zarostowego zapalenia<br>oskrzelików (BOS) | 91,0 %                                                            | 69,7 %                                                      |
| 3-letni okres bez BOS                                                | 82 %                                                              | 54,3 %                                                      |
| Zgon związany z CMV                                                  | 0 %                                                               | 16,7 %                                                      |

#### Przeszczep szpiku kostnego

W randomizowanym, porównawczym badaniu oceniano stosowanie dożylnej hiperimmunoglobuliny do zapobiegania zakażeniu CMV u 49 dorosłych pacjentów z białaczką, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep szpiku kostnego od rodzeństwa dopasowanego w zakresie HLA (średnia wieku 22 lata (Biotest CMVIG) i 22,5 lat (grupa kontrolna)). Okres obserwacji wynosił 110 dni. Wszystkich pacjentów poddano kondycjonowaniu poprzez zastosowanie cyklofosfamidu i napromieniania całego ciała. W grupie terapeutycznej 26 pacjentów otrzymało 1 ml/kg Biotest CMVIG, a w grupie kontrolnej

23 pacjentów otrzymało 2 ml/kg normalnej immunoglobuliny w dniu -7 oraz w dniach 13, 33, 73 i 93 po przeszczepie szpiku kostnego. W ciągu pierwszych 110 dni po przeszczepie szpiku kostnego u jednego pacjenta na 26 pacjentów (4 %) wystąpiło związane z CMV śródmiąższowe zapalenie płuc, a w grupie kontrolnej u 6 na 23 pacjentów (26 %). W grupie leczonej produktem Biotest CMVIG u dwóch pacjentów po przerwaniu leczenia wystąpiło związane z CMV śródmiąższowe zapalenie płuc (dni 143 i 153).

W otwartym, nie-porównawczym badaniu oceniano redukcję choroby CMV poprzez profilaktykę hiperimmunoglobuliną CMV i doustnym acyklowirem u 93 dorosłych biorców przeszczepu szpiku kostnego (mediana wieku 22 lata, zakres 1-49 lat). Ostrą GVHD zgłoszono u 43 (48,3 %) (stopnia <II), 18 (20,2 %) (stopnia II) i 28 (34,3 %) (stopnia III-IV) pacjentów. Napromienianie całego ciała zastosowano w schemacie frakcjonowania w dniach -3--1. Produkt Biotest CMVIG w dawce 100 mg/kg podawano dwukrotnie przed przeszczepem szpiku kostnego i następnie co trzeci tydzień do dnia 100 po przeszczepie szpiku kostnego. U 11 na 93 pacjentów (11,8 %) wystąpiły dowody zakażenia CMV, a u 6 z tych pacjentów zakażenie CMV wystąpiło w czasie otrzymywania leczenia profilaktycznego hiperimmunoglobuliną CMV, a u 5 pacjentów doszło do reaktywacji wirusa po przerwaniu stosowania produktu Biotest CMVIG. Spośród pacjentów z ciężką GVHD, u 10 na 38 pacjentów (26,2 %) wystąpiło zakażenie CMV w porównaniu z tylko jednym pacjentem na 55 pacjentów (1,8 %), u którego wystąpiła łagodna GVHD.

#### Wyniki metaanaliz

Przeprowadzono metaanalizy danych literaturowych dotyczących skuteczności klinicznej w celu analizy wszystkich opublikowanych danych dotyczących produktu Biotest CMVIG w profilaktyce w zatwierdzonych wskazaniach, niezależnie od metodyki badań. Wskaźnik występowania zakażenia CMV określono jako analizowany parametr dla pierwszorzędnego punktu końcowego. Jedna metaanaliza obejmuje wszystkie badania, niezależnie od rodzaju przeszczepu, a jedna obejmuje tylko przeszczepu narządów miękkich (nie obejmuje przeszczepu szpiku kostnego/białaczki). Wyniki są przedstawione w tabeli 2.

Tabela 2: Wyniki metaanaliz:

|                                                     | <b>Biotest CMVIG</b><br>n/N<br>%<br>95 % CI metodą Cloppera-Pearsona | <b>Grupa kontrolna</b><br>n/N<br>%<br>95 % CI metodą Cloppera-Pearsona |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Metaanaliza<br>(wszystkie<br>wskazania)             | 422/1137<br>37,1 %<br>34,3 %-40,0 %                                  | 286/637<br>44,9%<br>41,0%-48,9%                                        |
| 2-stronny test chi-kwadrat: wartość p = 0,001       |                                                                      |                                                                        |
| Metaanaliza<br>(przeszczepy nerek,<br>serca i płuc) | 390/969<br>40,2 %<br>37,1 %-43,4 %                                   | 283/603<br>46,9 %<br>42,9 %-51,0 %                                     |
| 2-stronny test chi-kwadrat: wartość p = 0,009       |                                                                      |                                                                        |

W obu analizach obserwowano znaczące zmniejszenie częstości występowania zakażeń wirusem CMV u pacjentów leczonych produktem leczniczym Biotest CMVIG. Biorąc pod uwagę wszystkie wskazania, częstość zakażeń wirusem CMV zmniejszyła się z 44,9 % pacjentów w grupie kontrolnej do 37,1 % pacjentów w grupie otrzymującej produkt Biotest CMVIG (p = 0,001). W odniesieniu do wyłącznie przeszczepów nerek, serca i płuc, częstość ta zmniejszyła się z 46,9 % do 40,2 % wszystkich pacjentów (p = 0,009).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Produkt leczniczy Megalotect CP jest natychmiast i całkowicie biodostępny w krążeniu biorcy po podaniu dożylnym. Zostaje rozdzielony względnie szybko pomiędzy osocze i płyn

zewnątrznaczyniowy. Po 3-5 dniach zostaje osiągnięta równowaga pomiędzy przestrzenią wewnątrz- i zewnątrznaczyniową.

Okres półtrwania produktu leczniczego Megalotect CP wynosi 25 dni. Okres półtrwania może być inny u różnych pacjentów i jest zależny od stanu klinicznego pacjenta.

IgG i kompleksy IgG ulegają rozpadowi w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Immunoglobuliny są naturalnymi składnikami organizmu ludzkiego. Badania toksyczności dawki wielokrotnej oraz badania toksyczności na embrionach są w praktyce niewykonalne z powodu indukcji przeciwciał i interferencji między przeciwciałami.

Ponieważ obserwacje kliniczne nie dostarczają danych o działaniu onkogennym i mutagennym immunoglobulin, dlatego nie ma potrzeby prowadzenia badań eksperymentalnych na zwierzętach.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Glicyna  
Woda do wstrzykiwań.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi ani z żadnymi innymi produktami immunoglobulin dożylnych.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

Produkt leczniczy należy zużyć niezwłocznie po pierwszym otwarciu opakowania.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Nie zamrażać.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

10 ml lub 50 ml gotowego do użycia roztworu do infuzji dożylniej w fiolce (szkło typu II) z korkiem (bromobutyl) i wieczkiem (aluminium).

Jedno pudełko zawierające:

1 fiolkę z 10 ml (1000 U) roztworu do infuzji lub  
1 fiolkę z 50 ml (5000 U) roztworu do infuzji

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Produkt leczniczy należy przed podaniem doprowadzić do temperatury pokojowej lub temperatury ciała.

Produkty należy przed podaniem sprawdzić wzrokowo na obecność cząstek i odbarwienia. Roztwór powinien być przejrzysty lub lekko opalizujący oraz bezbarwny lub bladożółty. Nie używać roztworów, które są mętne lub zawierają osady.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA  
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Biotest Pharma GmbH  
Landsteinerstraße 5  
63303 Dreieich  
Niemcy  
Tel.: +49 6103 801-0  
Telefax: +49 6103 801-150  
Email: mail@biotest.com

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

25708

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

2020-01-21

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

28.05.2022