

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Megalotect 100 E/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Humaan cytomegalovirus immunoglobuline (CMVIG)

Eén ml bevat:

Humaan plasma-eiwit..... 50 mg (waarvan ten minste 96% immunoglobuline G is), met een gehalte van 100 E* antilichamen tegen cytomegalovirus (CMV).

* Eenheden van het referentiepreparaat van het Paul-Ehrlich-Instituut

Elke injectieflacon van 10 ml bevat: 500 mg humaan plasma-eiwit (waarvan ten minste 96% immunoglobuline G is), met een gehalte van 1.000 E antilichamen tegen CMV.

Elke injectieflacon van 50 ml bevat: 2.500 mg humaan plasma-eiwit (waarvan ten minste 96% immunoglobuline G is), met een gehalte van 5.000 E antilichamen tegen CMV.

Verdeling van de IgG-subklassen (waarden bij benadering):

IgG1	65%
IgG2	30%
IgG3	3%
IgG4	2%

Het gehalte aan immunoglobuline A (IgA) is beperkt tot ≤ 2.000 microgram/ml.

Geproduceerd uit het plasma van menselijke donoren.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie

Heldere of enigszins opaalachtige en kleurloze of lichtgele oplossing met een pH van 5.0-5.6 en een osmolaliteit van 250-350 mosm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe van klinische manifestaties van cytomegalovirusinfectie bij patiënten die een immunosuppressieve therapie ondergaan, vooral bij ontvangers van een transplantaat.

Het gelijktijdig gebruik van voldoende virostatica moet voor CMV-tyfylaxe worden overwogen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De enkelvoudige dosis bedraagt 1 ml per kg lichaamsgewicht.

Toediening moet gestart worden op de dag van de transplantatie. In geval van een beenmergtransplantatie kan ook overwogen worden om profylaxe maximaal 10 dagen vóór de transplantatie te starten, vooral bij CMV seropositieve patiënten. In totaal moeten minstens 6 enkelvoudige doses met een tussenperiode van 2 tot 3 weken worden gegeven.

Pediatrische patiënten

De dosering bij kinderen en adolescenten (0-18 jaar) verschilt niet van de dosering bij volwassenen, want de dosering voor elke indicatie wordt gegeven op basis van lichaamsgewicht en aangepast aan het klinische resultaat van de bovengenoemde aandoeningen.

Leverinsufficiëntie

Er is geen bewijs beschikbaar om een dosisaanpassing nodig te maken.

Nierinsufficiëntie

Geen dosisaanpassing tenzij dit klinisch gerechtvaardigd is; zie rubriek 4.4.

Ouderen

Geen dosisaanpassing tenzij dit klinisch gerechtvaardigd is; zie rubriek 4.4.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik

Megalotect moet gedurende 10 minuten intraveneus worden geïnfundeerd bij een aanvankelijke snelheid van 0,08 ml/kg lichaamsgewicht per uur. Zie rubriek 4.4. In geval van een bijwerking moet ofwel de toedieningssnelheid worden verlaagd of het infuus worden stopgezet. Als dit goed wordt verdragen, kan de snelheid van toediening geleidelijk aan worden verhoogd tot maximaal 0,8 ml/kg lichaamsgewicht per uur voor de resterende duur van de infusie.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof (humane cytomegalovirus immunoglobuline) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met selectieve IgA-deficiëntie die antilichamen tegen IgA hebben ontwikkeld, want toediening van een IgA-bevattend product kan leiden tot anafylaxie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, moeten de naam en het lotnummer van het toegediende product duidelijk worden genoteerd.

Voorzorgen bij gebruik

Vaak kunnen mogelijke complicaties worden vermeden door te garanderen dat patiënten:

- niet gevoelig zijn voor humane immunoglobuline door het product aanvankelijk langzaam te injecteren (0,08 ml/kg lichaamsgewicht per uur);
- tijdens de gehele infusieperiode nauwlettend worden opgevolgd voor eventuele symptomen. Vooral patiënten die nog geen humane immunoglobuline hebben gekregen, patiënten die overschakelen van een intraveneus humaan immunoglobuline (IVIG-)product of wanneer er lange tijd is verstreken sinds de vorige infusie moeten tijdens de eerste infusie en gedurende het eerste uur na de eerste infusie in het ziekenhuis worden opgevolgd om mogelijke nadelige effecten te kunnen detecteren. Alle overige patiënten moeten gedurende minstens 20 minuten na toediening worden geobserveerd.

Bij alle patiënten vereist de toediening van IVIG:

- voldoende hydratatie voordat de infusie van IVIG wordt gestart;
- een controle van de urineproductie;
- een controle van de creatininegehalten in serum;
- dat er geen lisdiuretica gelijktijdig worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Als er zich een bijwerking voordoet, dient men de toedieningssnelheid te verlagen of het infuus stop te zetten. De vereiste behandeling hangt af van de aard en de ernst van de bijwerking.

Infuusreactie

Sommige bijwerkingen (zoals hoofdpijn, opvliegers, koude rillingen, myalgie, piepende ademhaling, tachycardie, lage rugpijn, misselijkheid en hypotensie) kunnen het gevolg zijn van de snelheid van het infuus. De aanbevolen infuussnelheid die in rubriek 4.2 wordt vermeld, moet nauwkeurig worden aangehouden. Tijdens het infuus moeten de patiënten nauwlettend worden gemonitord en zorgvuldig worden geobserveerd op eventuele symptomen.

Bijwerkingen kunnen vaker optreden

- bij patiënten die voor het eerst humane immunoglobuline krijgen of, in zeldzame gevallen, bij overschakeling van een ander product van humane immunoglobuline of als het lang geleden is dat het vorige infuus werd gegeven
- bij patiënten met een onbehandelde infectie of onderliggende chronische ontsteking

Overgevoeligheid

Overgevoelighedsreacties komen zelden voor .

Anafylaxie kan optreden bij patiënten

- met niet-detecteerbare IgA die anti-IgA-antilichamen hebben
- die eerdere behandeling met humane immunoglobuline verdragen hebben

In geval van shock dient de standaard medische behandeling voor shock te worden gegeven.

Trombo-embolie

Er is klinisch bewijs van een verband tussen de toediening van een IVIG en trombo-embolische voorvallen, zoals myocardinfarct, cerebraal vasculair accident (waaronder beroerte), longembolie en diepveneuze trombose, waarvan vermoed wordt dat die verband houden met een relatieve stijging van de viscositeit van het bloed ten gevolge van de hoge instroom van immunoglobuline bij risicovolle patiënten. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven en infunderen van IVIG bij obese patiënten en bij patiënten met al bestaande risicofactoren voor trombotische voorvallen (zoals gevorderde leeftijd, hypertensie, diabetes mellitus en een voorgeschiedenis van bloedvataandoening of trombotische episodes, patiënten met verworven of erfelijke trombofiele aandoeningen, patiënten met lange periodes van immobilisatie, patiënten met ernstige hypovolemie, patiënten met een ziekte die de viscositeit van het bloed doet stijgen).

Bij patiënten die het risico lopen op trombo-embolische voorvallen moeten IVIG-producten met de laagst mogelijke infusiesnelheid en dosis worden toegediend.

Acuut nierfalen

Er zijn gevallen van acuut nierfalen gemeld bij patiënten die met IVIG worden behandeld. In de meeste gevallen werden risicofactoren vastgesteld, zoals al bestaande nierinsufficiëntie, diabetes mellitus, hypovolemie, overgewicht, gelijktijdig gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen of leeftijd boven de 65.

Voorafgaand aan het infuus met IVIG moeten de nierparameters worden beoordeeld, vooral bij patiënten bij wie een mogelijk verhoogd risico op het ontwikkelen van acuut nierfalen is vastgesteld, en opnieuw met passende tussenpozen. Bij patiënten met een risico op acuut nierfalen, moeten

IVIg-producten met een zo laag mogelijke infuussnelheid en in een zo laag mogelijke dosis worden toegediend.

In geval van een nierfunctiestoornis moet overwogen worden de toediening van IVIG te staken.

Hoewel meldingen van nierdisfunctie en acuut nierfalen in verband werden gebracht met het gebruik van vele van de goedgekeurde IVIG-producten die diverse hulpstoffen bevatten, zoals sucrose, glucose en maltose, namen die producten die sucrose als stabilisator bevatten een onevenredig deel van het totale aantal voor hun rekening. Bij risicovolle patiënten kan het gebruik van IVIG-producten die geen sucrose bevatten in overweging worden genomen. Megalotect bevat geen sucrose, glucose en maltose.

Aseptisch meningitissyndroom (AMS)

Het ontstaan van aseptisch meningitissyndroom is gemeld in verband met IVIG-behandeling. Het syndroom begint gewoonlijk binnen enkele uren tot 2 dagen na IVIG-behandeling. Onderzoeken van cerebrospinaal vocht zijn vaak positief met pleocytose tot enkele duizenden cellen per mm³, overwegend uit de granulocytair reeks, en verhoogde eiwitgehalten tot enkele honderden mg/dl. AMS kan zich vaker voordoen in combinatie met de behandeling met hoge doses (2 g/kg) IVIG.

Patiënten die dergelijke tekenen en symptomen vertonen, moeten een grondig neurologisch onderzoek krijgen, met inbegrip van cerebrospinaal vocht (CSV)-onderzoek, om andere oorzaken van meningitis uit te sluiten.

Het staken van de IVIg-behandeling leidde binnen enkele dagen tot een remissie van AMS zonder sequelae (restklachten).

Hemolytische anemie

IVIG-producten kunnen bloedgroepantistoffen bevatten die kunnen dienen als hemolysinen en die *in vivo* een coating van rode bloedcellen met immunoglobuline kunnen induceren. Dit veroorzaakt een positieve directe antiglobulinereactie (coombstest) en in zeldzame gevallen hemolyse. Hemolytische anemie kan zich na IVIG-behandeling ontwikkelen als gevolg van verhoogde sequestratie van rode bloedcellen (RBC). IVIG-ontvangers moeten worden gecontroleerd op klinische tekenen en symptomen van hemolyse (zie rubriek 4.8.)

Neutropenie/leukopenie

Een tijdelijke afname van het aantal neutrofielen en/of episodes van neutropenie, soms ernstig, zijn gemeld na behandeling met IVIg. Deze treden gewoonlijk binnen uren of dagen na IVIg-toediening op en verdwijnen vanzelf binnen 7 tot 14 dagen.

Transfusiegerelateerde acute longbeschadiging (TRALI)

Bij patiënten die IVIg kregen, zijn een aantal meldingen geweest van acuut niet-cardiogeen longoedeem (transfusiegerelateerde acute longbeschadiging (TRALI)). TRALI wordt gekenmerkt door ernstige hypoxie, dyspneu, tachypneu, cyanose, koorts en hypotensie. De symptomen van TRALI ontstaan gewoonlijk tijdens of binnen 6 uur na een transfusie, vaak binnen 1-2 uur. IVIg-ontvangers moeten derhalve worden gemonitord en IVIg-infusie moet in geval van pulmonale bijwerkingen onmiddellijk worden gestopt. TRALI is een potentieel levensbedreigende aandoening die meteen behandeling op de intensive care vereist.

Interferentie met serologische tests

Na de toediening van immunoglobuline kan de tijdelijke stijging van de diverse passief overdraagbare antilichamen in het bloed van de patiënt leiden tot misleidende positieve uitslagen van serologische tests.

Passieve overdracht van antilichamen op erythrocytenantigenen, bijvoorbeeld A, B, D, kan een invloed hebben op sommige serologische tests voor antilichamen tegen rode cellen, zoals de directe antiglobulinetest (DAT, directe coombstest).

Overdraagbare agentia

Standaardmaatregelen om infecties te voorkomen als gevolg van het gebruik van geneesmiddelen, bereid van humaan bloed of plasma, bestaan uit de keuze van donoren, het screenen van afzonderlijke donaties en plasmapools op specifieke markers voor een infectie en het inlassen van effectieve productiestappen voor het inactiveren/verwijderen van virussen. Ondanks deze maatregelen kan de mogelijke overdracht van infectieuze agentia niet volledig worden uitgesloten wanneer geneesmiddelen, bereid van humaan bloed of plasma, toegediend worden. Dit is ook van toepassing op onbekende of nieuwe virussen en andere pathogenen.

De genomen maatregelen worden als effectief beschouwd voor omhulde virussen, zoals humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis B-virus (HBV) en hepatitis C-virus (HCV), en voor het niet-omhulde hepatitis A-virus (HAV). De genomen maatregelen kunnen van beperkte waarde zijn tegen niet-omhulde virussen, zoals het parvovirus B19.

De klinische ervaring is geruststellend wat betreft het uitblijven van de overdracht van hepatitis A en parvovirus B19 met immunoglobulines. Tevens wordt aangenomen dat het antilichaamgehalte een belangrijke bijdrage levert aan de virale veiligheid.

Pediatrische patiënten

De bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik die voor de volwassenen worden genoemd, moeten ook worden overwogen voor pediatriese patiënten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Levende afgezwakte virusvaccins

Toediening van immunoglobuline kan gedurende een periode van minstens 6 weken tot 3 maanden leiden tot een verminderde werkzaamheid van levende afgezwakte virusvaccins, zoals mazelen, rode hond, bof en waterpokken. Na toediening van Megalotect moet 3 maanden worden gewacht alvorens te vaccineren met levende afgezwakte virusvaccins. Bij mazelen kan die verminderde werkzaamheid tot 1 jaar duren. Daarom moeten patiënten die het mazelenvaccin krijgen hun antilichaamstatus laten controleren.

Lisdiuretica

Gelijktijdig gebruik van lisdiuretica moet vermeden worden.

Pediatriese patiënten

De verwachting is dat dezelfde interactie die voor volwassenen wordt genoemd ook kan optreden bij pediatriese patiënten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van het gebruik van dit geneesmiddel tijdens zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld in gecontroleerd klinisch onderzoek en daarom moet men voorzichtig zijn bij de toediening aan zwangere vrouwen en moeders die borstvoeding geven. Er is aangetoond dat IVIG-producten de placenta passeren, in toenemende mate tijdens het derde trimester. Klinische ervaring met immunoglobulines doet vermoeden dat er geen schadelijke gevolgen worden verwacht voor het verloop van de zwangerschap, noch op de foetus noch op het pasgeborenen kind.

Borstvoeding

Immunoglobulines worden uitgescheiden in de moedermelk. Er worden geen schadelijke effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht.

Vruchtbaarheid

Gebaseerd op klinische ervaring met immunoglobulinen zijn er geen schadelijke effecten op de vruchtbaarheid te verwachten.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Megalotect kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die bijwerkingen krijgen tijdens behandeling moeten wachten tot deze zijn verdwenen voordat ze gaan rijden of machines gaan bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen veroorzaakt door humane normale immunoglobulines (in afnemende frequentie) omvatten (zie ook rubriek 4.4):

- koude rillingen, hoofdpijn, duizeligheid, koorts, braken, allergische reacties, misselijkheid, artralgie, lage bloeddruk en matige lage rugpijn
- reversibele hemolytische reacties; in het bijzonder bij patiënten met bloedgroep A, B en AB en (zelden) hemolytische anemie waarbij transfusie nodig is
- (zelden) een plotselinge bloeddrukdaling en, in geïsoleerde gevallen, anafylactische shock, ook als de patiënt bij een vorige toediening geen blijk heeft gegeven van overgevoeligheid
- (zelden) tijdelijke huidreacties (waaronder cutane lupus erythematosus - frequentie niet bekend)
- (zeer zelden) trombo-embolische reacties zoals myocardinfarct, beroerte, longembolie, diepveneuze trombose
- gevallen van reversibele aseptische meningitis
- gevallen van een verhoogd creatininegehalte in serum en/of het optreden van acuut nierfalen
- gevallen van transfusiegerelateerde acute longbeschadiging (TRALI)

Voor veiligheidsinformatie met betrekking tot overdraagbare agentia, zie rubriek 4.4.

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De onderstaande tabel is opgesteld volgens de systeem/orgaanclassificatie (SOC) en het niveau met voorkeurstermen (PT) van MedDRA.

De frequenties zijn geëvalueerd overeenkomstig de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen in afnemende volgorde van ernst weergegeven.

Bijwerkingen uit klinische onderzoeken:

In het klinisch onderzoeksprogramma (3 klinische onderzoeken, enkelvoudige dosis) dat met Biotest CMVIG-preparaten en bij 33 patiënten in totaal werd uitgevoerd, werden geen geneesmiddelbijwerkingen vastgesteld die verband hielden met Biotest CMVIG-producten.

Bijwerkingen uit postmarketingervaringen (frequenties niet bekend - kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

MedDRA systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische shock, anafylactische reactie, anafylactoïde reactie, overgevoeligheid
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid
Maagdarmsstelselaandoeningen	Braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag, erytheem, geneesmiddelen-eruptie, pruritus

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Acuut nierfalen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koude rillingen, koorts, vermoeidheid
Onderzoeken	Bloedcreatinine verhoogd

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Overdosering kan leiden tot hypervolemie en hyperviscositeit, vooral bij risicovolle patiënten, waaronder oudere patiënten en patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie (zie rubriek 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immuunsera en immunoglobulines, specifieke immunoglobulines, ATC-code: J06BB09.

Megalotect is een immunoglobulinepreparaat van plasma van donoren met een hoge antilichaamtiter tegen het CMV. Het heeft een gedefinieerde en hoge titer voor hoge aviditeit tegen CMV-antilichamen. Het bevat ook IgG-antilichamen tegen andere pathogenen die representatief zijn voor de grote aantallen normale personen die hebben bijgedragen aan de plasmapools waaruit het product werd verkregen. Het heeft een distributie van IgG-subklassen die proportioneel gezien sterk lijkt op die van normaal humaan plasma.

Werkingsmechanisme

Megalotect is een CMV-specifiek polykonaal immunoglobulinepreparaat dat bindt aan CMV-oppervlakteantigenen en daardoor het potentieel van CMV neutraliseert tegen binnendringing in gastheercellen en het CMV-partikel presenteert voor fagocytose. Megalotect-antilichamen moduleren en interageren ook met immuuncellen (dendritische cellen, monocytten, B- en T-cellen) waarbij ze een positieve immunologische balans uitoefenen naast de virostatische remming van CMV-replicatie.

Farmacodynamische effecten

De primaire werkwijze van Megalotect is het binden van circulerende virussen. Deze CMV-specifieke antilichamen blokkeren de infectie van verschillende celtypen, waaronder alle CMV-genotypen en virusvarianten die resistent zijn voor virostatica. Bovendien kan Megalotect CMV-reactieve immuuncellen activeren voor een langdurige CMV-specifieke immunrespons. Het heeft ook immunomodulerende eigenschappen onafhankelijk van CMV die worden geïmpliceerd door een afname van de orgaanafstoting.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De klinische werkzaamheid van CMVIG werd onderzocht in verschillende situaties, waaronder bij patiënten die transplantaties van solide organen en stamcellen kregen. Bij niertransplantaties verlaagde CMVIG de incidentie van CMV-infectie van 41,7% (controlegroep) tot 21,1% (Biotest CMVIG -groep). Andere voorbeelden zijn longtransplantaties, waarbij de incidentie van CMV-ziekte was afgenomen van 43,3% (controlegroep) tot 13,2% (Biotest CMVIG -groep), en

beenmergtransplantaties, waarbij de incidentie van interstitiële pneumonitis was afgenomen van 26,1% tot 3,8%.

Niertransplantatie

In een prospectief, gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek werd de werkzaamheid onderzocht van hyperimmunoglobuline profylaxe voor CMV-infectie bij patiënten met een niertransplantatie.

74 patiënten werden ingeschreven die voor het eerst een nier van een overledene kregen. De gemiddelde follow-up was 45 maanden. Patiënten kregen een immunosuppressieve behandeling die bestond uit methylprednisolon en ciclosporine A. In de behandelgroep kregen 38 patiënten vlak vóór de transplantatie en daarna op dag 1, 2, 4, 18, 32, 46, 60, 74 en 88 na de transplantatie een i.v. dosis van 2 ml/kg Biotest CMVIG. De controlegroep bestond uit 36 patiënten die geen Megalotect kregen. In de behandelgroep hadden in totaal 8/38 patiënten (21,1%) een CMV-infectie en 5/38 patiënten (13,2%) CMV-ziekte, terwijl in de controlegroep in totaal 15/36 patiënten (41,7%) CMV-infectie en 6/36 patiënten (16,7%) CMV-ziekte had.

Pediatrie patiënten

In een retrospectief onderzoek werd de werkzaamheid en veiligheid onderzocht van profylaxe met acyclovir plus Biotest CMVIG en vroege behandeling met ganciclovir bij pediatrie patiënten met een niertransplantaat en een hoog CMV-risico (79 patiënten met een gemiddelde leeftijd van $14,1 \pm 4,9$ jaar, bereik 2,5 – 20). De minimale follow-upperiode was 12 maanden. De immunosuppressieve behandeling bestond uit ciclosporine A en steroïden, met de toevoeging van azathioprine bij 4 patiënten die een nier ontvingen van een levende donor. Acute afstotingsepisodes werden behandeld met i.v. methylprednisolonpulsen. 39 R- patiënten kregen 150 mg/kg Biotest CMVIG op de eerste postoperatieve dag, 100 mg/kg op dag 15 en 30 en 50 mg/kg op dag 45, 60 en 120 na transplantatie en orale acyclovir. 40 R+ patiënten kregen alleen orale acyclovir in dezelfde dosering als R- patiënten. Bij aanwezigheid van een CMV-infectie werd i.v. ganciclovir in 10 mg/kg lichaamsgewicht per dag toegediend gedurende ten minste 2 weken of totdat negatieve antigenemie was verkregen. In de R-groep die de Biotest CMVIG-behandeling kreeg, kregen van de 33 CMV seronegatieve ontvangers (R-) die het transplantaat kregen van een CMV seropositieve donor (D+) 18 ontvangers (54,5%) een CMV-infectie en bij 6 CMV seronegatieve ontvangers (R-) die het transplantaat kregen van een CMV-negatieve donor trad geen infectie op. In de R- groep die alleen acyclovir kreeg, kregen van de 28 CMV R+ die een transplantaat kregen van een CMV D+ 11 ontvangers (39,3%) een CMV-infectie en van de 12 R+ die een transplantaat kregen van een CMV D- donor trad bij één ontvanger een CMV-infectie op (8,3%).

Harttransplantatie

In een open-label, vergelijkend, retrospectief onderzoek werd de gecombineerde profylaxe van Biotest CMVIG plus ganciclovir versus Biotest CMVIG alleen onderzocht bij 207 volwassen ontvangers van een harttransplantaat en een hoog risico (gemiddelde leeftijd 52,2 jaar) die een allogeen transplantaat kregen van seropositieve donoren (D+/R-). Alle patiënten kregen polyklonale antithymocytoglobuline van konijnen als inductietherapie. Ciclosporine A, azathioprine en prednison werden gebruikt als immunosuppressieve onderhoudstherapie. Acute afstotingsepisodes van het allogeen transplantaat werden gedurende 3 opeenvolgende dagen behandeld met een dagelijkse bolus prednison. In groep A kregen 96 patiënten Biotest CMVIG alleen en in groep B kregen 111 patiënten Biotest CMVIG met ganciclovir. 100 mg/kg Biotest CMVIG werd i.v. toegediend vóór transplantatie en op de postoperatieve dagen 1, 7, 14, 21 en 28. Patiënten met CMV-ziekte werden gedurende 21 dagen behandeld met ganciclovir in combinatie met een verlaging van de immunosuppressieve therapie. Extra Biotest CMVIG werd gegeven met tussenpozen van een week. In groep A had 53,1% CMV-infectie en had 32,3% (31/96 patiënten) CMV-ziekte. In groep B had 65,8% CMV-infectie en had 11,7% (13/111 patiënten) CMV-ziekte. Vier CMV-gerelateerde sterfgevallen werden waargenomen in groep A; 3 patiënten overleden door ernstige CMV-sepsis en 1 patiënt overleed door CMV-encefalitis. Er werden geen CMV-gerelateerde sterfgevallen waargenomen in groep B, wat wijst op een statistisch significant voordeel van een combinatie van Biotest CMVIG en ganciclovir tegenover alleen Biotest CMVIG als profylaxe ($P=0,0326$).

In een open-label, monocentrisch onderzoek werd de passieve immunisatie onderzocht tegen CMV bij volwassen ontvangers van een allogeen transplantaat (146 patiënten die tussen 1984 en 1991 een harttransplantatie ondergingen met een mediane leeftijd van 47 jaar). De follow-upperiode varieerde van 13 tot 73 maanden (mediaan 43 maanden). De immunosuppressieve onderhoudsbehandeling bestond uit ciclosporine A en prednison. Bij 11 patiënten werd azathioprine aan dit behandelingschema toegevoegd vanwege recidief van afstoting in het eerste jaar. In de behandelgroep kregen 65 CMV-patiënten (R-) 150 mg/kg Biotest CMVIG tijdens de operatie en 100 mg/kg Biotest CMVIG op dag 2, 7, 14, 28, 42, 56 en 72 na de transplantatie, terwijl de controlegroep bestond uit 81 CMV-patiënten (R+) die geen CMV-profylaxe kregen. In de behandelgroep hadden 21/65 patiënten (R-) (32,3%) CMV-infectie en 11/65 patiënten (R-) (16,9%) CMV-ziekte. In de controlegroep hadden 40/81 patiënten (R+) (49,4%) CMV-infectie en 10/81 patiënten (R+) (12,3%) CMV-ziekte.

Longtransplantatie

In een retrospectief, monocentrisch onderzoek werd CMV-immunoglobuline voor profylaxe en behandeling van CMV-infectie onderzocht (er werden 156 volwassen patiënten die tussen 2007 en 2011 een longtransplantatie kregen met een gemiddelde leeftijd van 52 jaar (bereik 17-67 jaar) geanalyseerd). De mediane duur van de follow-up was 19,2 maanden. Alle patiënten werden geïnduceerd met basiliximab en een drievoudig immunosuppressivum (tacrolimus, mycofenolaatmofetil, methylprednisolon gevolgd door prednisolon). Bij alle risicovolle patiënten (D+/R- of R+) werd gedurende de eerste week na de transplantatie gestart met i.v. ganciclovir. In de behandelgroep kregen 23 D+/R- patiënten 2 ml/kg Biotest CMVIG op dag 1, 4, 8, 15 en 30 na de transplantatie, daarna maandelijks voor nog een jaar en valganciclovir gedurende 6 maanden. In de controlegroep kregen 133 R+ patiënten valganciclovir gedurende 3 maanden. In de behandelgroep hadden 14/23 (D+/R-) patiënten (61%) een CMV-infectie en 4/23 (D+/R-) patiënten (17,4%) CMV-ziekte, terwijl in de controlegroep 46/133 (R+) patiënten (35%) CMV-infectie en 6/133 (R+) patiënten (4%) CMV-ziekte had. De mortaliteit was 4/23 (D+R-) patiënten (17,4%) in de behandelgroep en 40/133 (R+) patiënten (30%) in de controlegroep.

In een vergelijkend, retrospectief onderzoek werd de gecombineerde CMV-profylaxe na longtransplantatie onderzocht bij 68 volwassen patiënten met een longtransplantatie (gemiddelde leeftijd 55,8 jaar in de behandelgroep en 49,2 jaar in de controlegroep) met een CMV seropositief allogeen transplantaat. De mediane follow-upperiode was 16,5 maanden in de controlegroep (5,3 tot 69,5 maanden) en 23,8 maanden in de onderzoeksgroep (11,9 tot 35 maanden). In de controlegroep kregen 30 patiënten (getransplanteerd tussen 1994 en 2000) gedurende de eerste 3 postoperatieve maanden alleen ganciclovir, in de behandelgroep kregen 38 patiënten (getransplanteerd tussen 2000 en 2004) binnen de eerste maand na de transplantatie een aanvullende behandeling met 1 ml/kg Biotest CMVIG in 7 doses.

Tabel 1: resultaten van het onderzoek

	Behandelgroep (ganciclovir + Biotest CMVIG) (N=38)	Controlegroep (alleen ganciclovir) (N=30)
1 jaar overleving	81,6%	63,3%
3 jaar overleving	71,5%	40%
1 jaar vrij van CMV-reactivering of <i>de novo</i> -infectie	71,5%	51,1%
3 jaar vrij van CMV-reactivering of <i>de novo</i> -infectie	66,4%	30%
Ontwikkeling van CMV-ziekte tijdens follow-up	13,2%	43,3%
Ontwikkeling van CMV-pneumonitis	13,2%	33,3%
Ontstaan van CMV-syndroom	0%	10%
1 jaar vrij van bronchiolitis obliterans-syndroom (BOS)	91,0%	69,7%
3 jaar vrij van BOS	82%	54,3%
CMV-gerelateerd sterfgeval	0%	16,7%

Beenmergtransplantatie (BMT)

In een gerandomiseerd vergelijkend onderzoek werd het gebruik van intraveneuze hyperimmunoglobuline onderzocht voor de preventie van CMV-infectie bij 49 volwassen patiënten met leukemie die allogene BMT kregen van HLA-gematchte broers/zussen (gemiddelde leeftijd 22 (Biotest CMVIG) en 22,5 jaar (controlegroep)). De follow-up was 110 dagen. Alle patiënten werden geconditioneerd met cyclofosfamide en totale lichaamsbestraling. Op dag -7 en dag 13, 33, 73 en 93 na de BMT kregen 26 patiënten in de behandelgroep 1 ml/kg Biotest CMVIG en 23 patiënten in de controlegroep 2 ml/kg normale immunoglobuline. Binnen de eerste 110 dagen na de BMT ontwikkelden 1/26 patiënten (4%) CMV-gerelateerde interstitiële pneumonitis in de behandelgroep en 6/23 patiënten (26%) in de controlegroep. Twee patiënten in de met Biotest CMVIG behandelde groep ontwikkelden CMV-gerelateerde interstitiële pneumonitis na het staken van de behandeling (dag 143 en 153).

In een open-label, niet-vergelijkend onderzoek werd de verlaging onderzocht van CMV-ziekte door profylaxe met CMV hyperimmunoglobuline plus orale acyclovir bij 93 volwassen BMT-ontvangers (mediane leeftijd 22 jaar, jaar, bereik 1-49 jaar). Acute GVHD werd gemeld voor 43 (48,3%) (graad <II), 18 (20,2%) (graad II) en 28 (34,3%) (graad III-IV) patiënten. Totale lichaamsbestraling werd toegepast in een gefractioneerd schema op dag -3 tot -1. Tweemaal vóór BMT werd 100 mg/kg Biotest CMVIG gegeven en daarna om de drie weken tot en met dag 100 na BMT. 11/93 patiënten (11,8%) hadden symptomen van CMV-infectie. Daarvan ontwikkelden 6 patiënten CMV-infectie gedurende de tijd waarin ze profylaxe kregen met CMV hyperimmunoglobuline en bij 5 patiënten werd het virus gereactiveerd nadat Biotest CMVIG was gestopt. Bij de patiënten met ernstige GVHD kregen 10/38 patiënten (26,2%) CMV-infectie, in tegenstelling tot slechts 1/55 patiënten (1,8%) met lichte GVHD.

Resultaten van meta-analyses

Er zijn meta-analyses uitgevoerd van de literatuurgegevens over klinische werkzaamheid om alle gepubliceerde gegevens met Biotest CMVIG voor de goedgekeurde indicatie van profylaxe te analyseren, ongeacht de opzet van het onderzoek. Het percentage CMV-infecties werd vastgesteld als een geanalyseerde parameter voor het primaire eindpunt. Eén meta-analyse dekt alle onderzoeken, ongeacht het soort transplantaat, en één dekt alleen transplantaties van solide organen (beenmergtransplantaat/uitgezonderd leukemie); zie tabel 2 voor de resultaten.

Tabel 2: resultaten van de meta-analyses:

	Biotest CMVIG n/N % 95% Clopper-Pearson BI	Controlegroep n/N % 95% Clopper-Pearson BI
Meta-analyse (alle indicaties)	422/1137 37,1% 34,3% - 40,0%	286/637 44,9% 41,0% - 48,9%
2-zijdige chi-kwadraattoets: p-waarde = 0,001		
Meta-analyse (nier-, hart- en longtransplantaties)	390/969 40,2% 37,1% - 43,4%	283/603 46,9% 42,9% - 51,0%
2-zijdige chi-kwadraattoets: p-waarde = 0,009		

In beide analyses werd een significante afname van CMV-infectie waargenomen bij patiënten die waren behandeld met Biotest CMVIG. Met inbegrip van alle indicaties was het percentage CMV-infecties afgenomen van 44,9% bij patiënten in de controlegroep tot 37,1% bij patiënten in de Biotest CMVIG-groep ($p = 0,001$). Wanneer alleen nier-, hart- en longtransplantaties worden bekeken, was de afname van 46,9% tot 40,2% bij alle patiënten ($p = 0,009$).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Megalotect is na intraveneuze toediening onmiddellijk en volledig biologisch beschikbaar in de bloedbaan van de ontvanger. Het wordt betrekkelijk snel gedistribueerd tussen plasma en extravasculaire vloeistof; na ongeveer 3-5 dagen wordt een evenwicht bereikt tussen de intra- en extravasculaire compartimenten.

Megalotect heeft een halfwaardetijd van 25 dagen. Deze halfwaardetijd kan van patiënt tot patiënt variëren en hangt ook af van de klinische toestand.

IgG en IgG-complexen worden afgebroken in cellen van het reticulo-endotheliaal systeem.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Immunoglobulines zijn normale bestanddelen van het menselijk lichaam. Onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering en onderzoeken van embryonale en foetale toxiciteit zijn niet praktisch haalbaar vanwege de inductie van en interferentie met antilichamen.

Aangezien klinische ervaring geen bewijs levert voor carcinogene of mutagene effecten van immunoglobulinen, worden experimentele onderzoeken, met name bij heterologe diersoorten, niet nodig geacht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycine, water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen, noch met andere IVIg-producten.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Het geneesmiddel dient onmiddellijk na opening te worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht. Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 ml of 50 ml gebruiksklare oplossing voor intraveneuze infusie in een injectieflacon (type-II-glas) met een stop (broombutyl) en een dop (aluminium).

Eén doos bevat:

1 injectieflacon met 10 ml (1.000 E) oplossing voor infusie of
1 injectieflacon van 50 ml (5.000 E) oplossing voor infusie

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het geneesmiddel dient vóór gebruik op kamer- of lichaamstemperatuur te worden gebracht.

Producten moeten vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. De oplossing moet helder of enigszins opaalachtig en kleurloos of lichtgeel zijn. Oplossingen die troebel zijn of die een neerslag vertonen, mogen niet worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Biotest Pharma GmbH
Landsteinerstraße 5
63303 Dreieich
Duitsland

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 123161

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 oktober 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.2-4.9 en 6.2: 8 september 2019