

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8. Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MEGALOTECT CP 5000 IU/ 50 mL IV İnfüzyonluk Çözelti
Steril, apirojen

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İnsan sitomegalovirüs immünoglobülini (CMVIG)

Her 50 mL'lik flakon; 5.000 U* CMV'ye karşı antikor içeren (en az %96'sı immünoglobülin G) 2500 mg insan plazma proteini içerir.

1 mL çözelti: 100U* CMV'ye karşı antikor içeren (en az %96'sı immünoglobülin G) 50 mg insan plazma proteini içerir.

IgG alt sınıflarının dağılımı (yaklaşık değerler): IgG1 %65, IgG2 %30, IgG3 %3, IgG4 %2'dir. İmmünoglobülinA (IgA) içeriği ≤ 2.000 mikrogram/mL ile sınırlıdır.

İnsan donörlerin plazmasından üretilmiştir.

* *Paul-Ehrlich-Institut referans preparat birimi*

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti

Berrak veya hafif opalesan ve renksiz veya soluk sarı çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Özellikle organ nakli alıcılarında, immünosupresif tedaviye maruz kalan hastalarda sitomegalovirüs enfeksiyonunun klinik belirtilerinin profilaksisi.

CMV-profilaksisi için uygun virostatik ajanların birlikte kullanılması düşünülmelidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tek doz, vücut ağırlığının kg'ı başına 1 mL'dir.

Transplantasyon gününde uygulamaya başlanılmalıdır. Kemik iliği naklinde, özellikle CMV sero-pozitif hastalarda, nakil işleminden 10 gün öncesine kadar profilaksi başlatılması da öngörülebilir. Toplamda 2 ila 3 haftalık aralıklarla en az 6 tek doz verilmelidir.

Uygulama şekli:

İntravenöz kullanım

MEGALOTECT CP, 10 dakika boyunca 0,08 mL/kg vücut ağırlığı/saat başlangıç hızında intravenöz yoldan verilmelidir. Bkz. bölüm 4.4. Advers reaksiyon görüldüğü takdirde ya uygulama hızı azaltılmalı, ya da infüzyon durdurulmalıdır. Eğer iyi tolere edilirse, uygulama hızı kademeli olarak, infüzyonun geri kalan kısmı için maksimum 0,8 ml/kg vücut ağırlığı /saate yükseltilebilir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve ergenlerde (0-18 yaş) pozoloji, yetişkinlerinkinden farklı değildir çünkü her endikasyon için pozoloji, vücut ağırlığına göre verilir ve yukarıda belirtilen durumların klinik sonuçlarına göre ayarlanır.

Karaciğer yetmezliği:

Doz ayarlaması yapılmasını gerektirecek herhangi bir kanıt mevcut değildir.

Böbrek yetmezliği:

Klinik olarak gerekli olmadığı takdirde doz ayarlaması yapılmaz, bkz. bölüm 4.4.

Geriatrik popülasyon:

Klinik olarak gerekli olmadığı takdirde doz ayarlaması yapılmaz, bkz. bölüm 4.4.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye (insan sitomegalovirüs immünoglobülini) veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- Selektif IgA eksikliği olan ve IgA'ya karşı antikorlar gelişmiş hastalar; çünkü bu hastalara IgA içeren bir ürünün uygulanması anafilaksiye yol açabilir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kullanım önlemleri

Potansiyel komplikasyonlar genellikle aşağıdakilerin uygulanması ile önlenir;

- Başlangıçta ürünü yavaşça enjekte ederek (0,08 mL/kg vücut ağırlığı/saat) hastaların insan immünoglobülinlerine karşı hassas olmadıklarından emin olmak, ve
- Hastalar infüzyon süresi boyunca semptomlar açısından dikkatle izlenmek suretiyle önlenir. Özellikle, daha önce insan immünoglobülini almamış hastalar, bir intravenöz

insan immünoglobülini (IVIg) ürününden bu ilaca geçen hastalar veya bir önceki infüzyonun üzerinden uzun bir süre geçmiş olması durumunda hastalar, olası yan etkilerin tespit edilmesi amacıyla hastanede ilk infüzyon sırasında ve ilk infüzyondan sonraki bir saat boyunca izlenmelidir. Diğer tüm hastalar uygulamadan sonra en az 20 dakika boyunca izlenmelidir.

Tüm hastalarda, IVIg uygulaması aşağıdaki adımları gerektirir;

- IVIg infüzyonunun başlamasından önce yeterli hidrasyon,
- İdrar çıkışının izlenmesi,
- Serum kreatinin seviyelerinin izlenmesi,
- Loop diüretiklerin birlikte kullanılmasından kaçınılması (bkz. bölüm 4.5)..

Advers reaksiyon görüldüğü takdirde ya uygulama hızı azaltılmalı, ya da infüzyon durdurulmalıdır. Gereken tedavi, advers reaksiyonun doğasına ve ciddiyetine bağlıdır.

İnfüzyon reaksiyonu

Belirli advers reaksiyonlar (örn. baş ağrısı, flushing, titreme, miyalji, hırıltı, taşikardi, bel ağrısı, bulantı ve hipotansiyon) infüzyon hızı ile ilgili olabilir. Bölüm 4.2'de verilen tavsiye edilen infüzyon hızı yakından izlenmelidir. İnfüzyon süresi boyunca semptomlar açısından hastalar yakından takip edilmeli ve dikkatle izlenmelidir.

- İlk kez insan immünoglobülini alan hastalarda veya nadir durumlarda, insan immünoglobülini ürünü değiştirildiğinde veya önceki infüzyondan sonra uzun bir ara verilmişse,
- Tedavi edilmemiş bir enfeksiyonu veya altta yatan kronik enflamasyonu olan hastalarda advers reaksiyonlar daha sık meydana gelebilir.

Aşırı duyarlılık

Aşırı duyarlılık reaksiyonları seyrekdir.

Aşağıda belirtilen durumlardaki hastalarda anafilaksi gelişebilir:

- Anti-IgA antikorları olan, IgA'nın saptanamadığı hastalar
- Daha önce insan immünoglobülini ile tedaviyi tolere eden hastalar
- Şok durumunda, şok için mevcut standart tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

Tromboembolizm

IVIg uygulaması ile miyokard enfarktüsü, serebral vasküler kaza (inme dahil) pulmoner embolizm ve derin ven trombozu gibi tromboembolik olaylar arasındaki ilişki klinik olarak kanıtlanmamıştır. Bunun, risk altındaki hastalarda yüksek oranda immünoglobülin akışı yoluyla kan viskozitesinde göreceli bir artışla ilişkili olduğu varsayılmaktadır. Obez hastalarda ve önceden trombotik olaylar açısından risk faktörü olan hastalarda (ileri yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus ve vasküler hastalık öyküsü veya trombotik epizotlar, edinilmiş veya kalıtsal trombofilik öyküsü, uzun süre hareketsiz kalan hastalar, ciddi hipovolemik hastalar, kan viskozitesini artıran hastalıklar olan hastalar gibi) IVIg reçete edilirken ve infüzyon yapılırken dikkatli olunmalıdır.

Tromboembolik advers reaksiyon riski taşıyan hastalarda, IVIg ürünleri minimum infüzyon hızında ve uygulanabilir dozda verilmelidir.

Akut böbrek yetmezliği

IVIg tedavisi alan hastalarda akut böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Çoğu durumda, önceden var olan böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, hipovolemi, aşırı kilo, eşlik eden

nefrotoksik tıbbi ürünler veya 65 üzeri yaş gibi risk faktörleri tanımlanmıştır.

Özellikle akut böbrek yetmezliğinin gelişmesine dair potansiyel riskin söz konusu olduğu yönünde hüküm verilmiş olan hastalarda olmak üzere, IVIg infüzyonu öncesinde ve bunun ardından uygun aralıklarla renal parametreler değerlendirilmelidir. Akut böbrek yetmezliği riski taşıyan hastalarda, IVIg ürünleri minimum infüzyon hızında ve uygulanabilir dozda uygulanmalıdır.

Böbrek yetmezliği durumunda IVIg'nin kesilmesi düşünülmelidir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu ve akut böbrek yetmezliği raporları sakaroz, glikoz ve maltoz gibi çeşitli yardımcı maddeleri içeren lisanslı IVIg ürünlerinin birçoğunun kullanımıyla ilişkilendirilmiş iken, sakaroz içerenler toplam sayının orantısız bir payını oluşturmaktadır. Risk altındaki hastalarda, sakaroz içermeyen IVIg ürünlerinin kullanımı düşünülebilir. MEGALOTECT CP sakaroz, glikoz veya maltoz içermez.

Aseptik menenjit sendromu (AMS)

Aseptik menenjit sendromunun IVIg tedavisi ile ilişkili olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir. Sendrom genellikle IVIg tedavisini takip eden birkaç saat ile 2 gün içinde başlar. Beyin-omurilik sıvısı çalışmaları sıklıkla granülositik serilerden mm³ başına birkaç bin hücreye kadar ve birkaç yüz mg/dL'ye kadar yüksek protein seviyelerinde pleositozla pozitif sonuç verir. AMS, yüksek doz (2 g/kg) IVIg tedavisi ile bağlantılı olarak daha sık ortaya çıkabilir. Bu tür belirti ve semptomlar gösteren hastalarda diğer menenjit nedenlerini ekarte etmek için BOS çalışmaları dahil olmak üzere kapsamlı bir nörolojik muayene yapılmalıdır.

IVIg tedavisinin kesilmesi, sekeller olmadan birkaç gün içinde AMS'nin gerilemesi ile sonuçlanmıştır.

Hemolitik anemi

IVIg ürünleri, hemolizinler olarak etki edebilen ve kırmızı kan hücrelerinin immünoglobülin ile in vivo kaplanması uyarayan, pozitif bir doğrudan antiglobülin reaksiyonuna (Coombs testi) ve nadiren de hemolize neden olan kan grubu antikorları içerebilir. Hemolitik anemi, artmış kırmızı kan hücreleri (RBC) sekestrasyonuna bağlı olarak IVIg tedavisinin ardından gelişebilir. IVIg alıcıları hemolizin klinik işaretleri ve semptomları açısından izlenmelidir. (Bakınız Bölüm 4.8.)

Nötropeni/Lökopeni

IVIg ile tedaviden sonra nötrofil sayımında geçici bir azalma ve/veya .bazen şiddetli olan nötropeni epizotları bildirilmiştir. Bu durum tipik olarak IVIg uygulamasından sonra birkaç saat veya gün içinde meydana gelmekte ve 7 ila 14 gün içinde kendiliğinden ortadan kalkmaktadır.

Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı (TRALI)

IVIg alan hastalarda bazı akut nonkandiyojenik pulmoner ödem [Transfüzyona Bağlı Akut Akciğer Hasarı (TRALI)] raporları alınmıştır. TRALI, şiddetli hipoksi, dispne, taşipne, siyanoz, ateş ve hipotansiyon ile karakterizedir. TRALI semptomları tipik olarak bir transfüzyon sırasında veya sonrasında 6 saat içinde, sıklıkla 1-2 saat içinde gelişmektedir. Bu nedenle, IVIg alan kişiler pulmoner advers reaksiyonlar açısından izlenmeli ve bu tür reaksiyonlar meydana geldiği takdirde IVIg infüzyonu derhal durdurulmalıdır. TRALI yaşamı tehdit edici olma potansiyeline sahip bir durum olup derhal yoğun bakım ünitesinde tedavi uygulanmasını gerektirir.

Serolojik testlere müdahale

İmmünoglobülin uygulamasından sonra hastanın kanında pasif olarak transfer edilen çeşitli antikörlerin geçici yükselişi serolojik testlerde yanıltıcı pozitif sonuçlara neden olabilir.

Antikorların eritrosit antijenlerine, örneğin A, B ve D'ye pasif transmisyonu, kırmızı hücreli antikörler için bazı serolojik testlere, örneğin direkt antiglobülin testine (DAT, doğrudan Coombs testi) müdahale edebilir.

Virüs güvenliği

İnsan kanından veya plazmasından hazırlanan tıbbi ürünlerin kullanımından kaynaklanan enfeksiyonların önlenmesi için standart önlemler arasında donörlerin seçimi, bireysel bağışların ve spesifik plazma havuzlarının enfeksiyon işaretleri için taranması ve virüslerin etkisiz hale getirilmesi/uzaklaştırılması için etkili üretim adımlarının dahil edilmesi yer almaktadır. Bu önlemlere rağmen, insan kanından veya plazmasından hazırlanan ilaçlar uygulandığında, enfeksiyona yakalanma olasılığı tamamen göz ardı edilemez. Bu, bilinmeyen veya yeni ortaya çıkan virüsler ve diğer patojenler için de geçerlidir.

Alınan önlemlerin, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) gibi zarflı virüsler ve zarfsız hepatit A virüsü (HAV) için etkili olduğu kabul edilir. Alınan önlemlerin parvovirüs B19 virüsü gibi zarfsız virüslere karşı sınırlı etkisi olabilir.

Hepatit A veya parvovirüs B19'un immünoglobülinlerle bulaşmadığı konusunda güven verici klinik deneyim mevcuttur ve ayrıca antikör içeriğinin viral güvenliliğe önemli bir katkı yaptığı varsayılmaktadır.

Pediyatrik popülasyon

Yetişkinler için belirtilen özel uyarı ve önlemler çocuk popülasyonu için de dikkate alınmalıdır.

Tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini arttırmak için, uygulanan ürünün adı ve seri numarası hasta dosyasına açık bir şekilde kaydedilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Canlı zayıflatılmış virüs aşıları

İmmünoglobülin uygulaması, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği gibi canlı zayıflatılmış virüs aşılarının etkililiğini en az 6 haftadan 3 aya kadar zayıflatabilir. MEGALOTECT CP uygulamasından sonra, canlı zayıflatılmış virüs aşılılarıyla aşılama öncesi 3 aylık bir zaman geçmelidir. Kızamık durumunda, bu bozulma 1 yıla kadar devam edebilir. Bu nedenle kızamık aşısı alan hastalar, antikör durumlarını kontrol ettirmelidir.

Loop diüretikleri

Loop diüretiklerin birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Yetişkinler için belirtilen aynı etkileşimin, pediyatrik popülasyonda da meydana gelmesi beklenmektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

MEGALOTECT CP'nin çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Bilinen olumsuz bir etkisi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi:

Bu tıbbi ürünün insan hamileliğinde kullanım güvenliliği, kontrollü klinik denemelerde tespit edilmemiştir ve bu nedenle hamile kadınlara ve emziren annelere verilirken dikkatli olunmalıdır. IVIg ürünlerinin, üçüncü trimesterde artan bir şekilde olmak üzere, plasentaya geçtiği gösterilmiştir. CMVIG uygulamasına ilişkin verilerle de doğrulanan immünoglobülinlerle ilgili klinik deneyim, hamileliğin gidişatı veya fetüs ve yenidoğan üzerinde zararlı bir etkinin beklenmeyeceğini göstermektedir.

MEGALOTECT CP'nin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ ve-veya/embriyonal/ fetal gelişim/ ve-veya/ doğum/ ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Bu nedenle gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

İmmünoglobülinler anne sütüne geçer. Emzirilen yenidoğanlar/bebekler üzerinde herhangi bir etkinin meydana gelmesi beklenmez.

Üreme yeteneği/Fertilite:

İmmünoglobülinlerle ilgili klinik deneyim, fertilite üzerinde zararlı bir etkinin beklenmediğini göstermektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

MEGALOTECT CP araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde az etki gösterebilir. Tedavi sırasında yan etkiler yaşayan hastaların, araç veya makine kullanmadan önce bunların geçmesini beklemesi gerekir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

İnsan normal immünoglobülinlerinin neden olduğu advers reaksiyonlar (azalan sıklık

sıralaması ile) aşağıdakileri içermektedir (ayrıca bkz. bölüm 4.4):

- titreme, baş ağrısı, baş dönmesi, ateş, kusma, alerjik reaksiyonlar, bulantı, artralji, düşük kan basıncı ve orta derecede bel ağrısı
- özellikle kan grubu A, B ve AB olan hastalarda olmak üzere geri dönüşlü hemolitik reaksiyonlar ve transfüzyon gerektiren hemolitik anemi (seyrek)
- (seyrek) basıncında ani bir düşüş ve izole durumlarda anafilaktik şok (hasta önceki uygulamaya aşırı duyarlılık göstermediyse bile)
- (seyrek) geçici cilt reaksiyonları (kütanöz lupus eritematozus dahil – sıklığı bilinmiyor)
- (çok seyrek) miyokard enfarktüsü, inme, pulmoner emboli, derin ven trombozları gibi tromboembolik reaksiyonlar
- geri dönüşlü aseptik menenjit vakaları
- serum kreatinin düzeyinde artış ve/veya akut böbrek yetmezliği vakaları
- Transfüzyona Bağlı Akut Akciğer Hasarı (TRALI) vakaları

Bulaşıcı maddelerle ilgili güvenlik bilgileri için, bkz. Bölüm 4.4.

Advers reaksiyonların tablosu

Aşağıda sunulan tablo MedDRA sistem organ sınıflandırmasına ve Tercih Edilen Terim Seviyesine göre.

Sıklıklar aşağıdaki tanımlamaya göre değerlendirilmiştir: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden tahmin edilemiyor). Her bir sıklık gruplaması içerisinde advers reaksiyonlar azalan ciddiye sıralamasına göre sunulmaktadır.

Klinik çalışmalardan elde edilen advers reaksiyonlar:

Toplam 33 hastanın dahil olduğu, Biotest CMVIG preparasyonları ile yapılan klinik deneme programında (3 klinik çalışma, tek doz), Biotest CMVIG ürünlerine ilişkin herhangi bir advers ilaç reaksiyonu belirlenmemiştir.

Pazarlama sonrası deneyimden kaynaklanan advers reaksiyonlar (sıklıkları bilinmemektedir - eldeki verilerden tahmin edilemez):

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Advers reaksiyonlar
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Hemolitik anemi
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Anafilaktik şok, anafilaktik reaksiyon, anafilaktoid reaksiyon, aşırı duyarlılık
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı, baş dönmesi
Gastrointestinal hastalıklar	Kusma
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü, eritem, ilaç erüpsiyonu, kaşıntı
Kas-iskelet hastalıkları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Artralji
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Akut böbrek yetmezliği; Serum kreatinin düzeyinde artış
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Titreme, yüksek ateş, yorgunluk
Araştırmalar	Kanda kreatinin artışı

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir.(www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı doz, yaşlı hastalar kalp ya da veya böbrek yetmezliği olan hastalar dahil, özellikle risk altındaki hastalarda, aşırı sıvı yüklenmesine ve hiperviskoziteye neden olabilir (bkz. bölüm 4.4).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmün serumlar ve immüoglobülinler, spesifik immüoglobülinler, ATC kodu: J06BB09

MEGALOTECT CP, CMV'ye karşı yüksek antikor titresini olan donör plazmasından bir immüoglobülin preparasyonudur. Yüksek aviditeli anti-CMV antikorlarının tanımlanmış ve yüksek titresine sahiptir. Ayrıca, ürünün türetildiği plazma havuzlarına katkıda bulunan çok sayıda normal insanı temsil eden diğer patojenlere karşı IgG antikorları içerir. Doğal insan plazması ile yakından orantılı bir IgG alt sınıfı dağılımına sahiptir.

Etki mekanizması

MEGALOTECT CP, CMV yüzey antijenlerine bağlanan ve böylece CMV'nin konak hücrelere girme potansiyelini nötralize eden ve CMV partikülünü fagositoz için sunan CMV'ye özgü bir poliklonal immüoglobülin preparatıdır. MEGALOTECT CP antikorları ayrıca, CMV replikasyonunun virostatik inhibisyonuna ek olarak pozitif bir immünolojik denge uygulayan immün hücreleri (dendritik hücreler, monositler, B ve T hücreleri) de modüle eder ve etkileşime girer.

Farmakodinamik etkiler

MEGALOTECT CP'nin birincil etki şekli, dolaşımdaki virüsün bağlanmasıdır. Bu CMV'ye özgü antikorlar, virostatiklere dirençli tüm CMV genotipleri dahil olmak üzere farklı hücre tiplerinin ve virüs varyantlarının enfeksiyonunu engeller. Ayrıca, MEGALOTECT CP, uzun süreli CMV'ye özgü immün yanıtları için CMV'ye duyarlı immün hücreleri aktive edebilir. Ayrıca, organ reddinin azalması ile ilişkilendirilen CMV'den bağımsız ek immünomodülatör özelliklere sahiptir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

CMVIG'in klinik etkililiği, solid organ ve kök hücre nakli yapılan hastalar da dahil olmak üzere farklı ortamlarda araştırılmıştır. Renal transplantasyonda CMVIG, CMV enfeksiyonu insidansını %41,7'den (kontrol grubu) %21,1'e (MEGALOTECT CP grubu) düşürmüştür. Diğer örnekler CMV hastalığı insidansının %43,3'ten (kontrol grubu) %13,2'ye (MEGALOTECT CP grubu) düşürüldüğü akciğer nakli ve interstisyel pnömoni insidansının %26,1'den %3,8'e düşürüldüğü kemik iliği naklidir.

Böbrek nakli

Prospektif, randomize kontrollü bir çalışmada, böbrek nakli hastalarında CMV enfeksiyonu için hiperimmünoglobülin profilaksisinin etkililiği araştırılmıştır. Çalışmaya ilk kez kadavra böbreği nakledilen 74 hasta dahil edilmiştir. Ortalama takip süresi 45 aydır. Hastalara metilprednisolon ve siklosporin A'dan oluşan immünosupresif rejim uygulanmıştır. Tedavi grubunda 38 hasta nakilden hemen önce ve sonra 1, 2, 4, 18, 32, 46, 60, 74 ve 88. Günlerde i.v. yoldan 2 mL/kg MEGALOTECT CP dozu almıştır. Kontrol grubu MEGALOTECT CP almayan 36 hastadan oluşmuştur. Tedavi grubunda toplam 8/38 hasta (%21,1) CMV enfeksiyonu ve 5/38 hasta (%13,2) CMV hastalığı geçirirken, kontrol grubunda toplam 15/36 hastada (%41,7) CMV enfeksiyonu ve 6/36 hastada (%16,7) CMV hastalığı görülmüştür.

Pediyatrik popülasyon

Retrospektif bir çalışma ile yüksek CMV riski taşıyan renal transplant alan pediyatrik hastalarda asiklovir artı MEGALOTECT CP profilaksisi ve gansiklovir ile erken tedavinin etkililiğini ve güvenliliğini araştırılmıştır (ortalama yaş $14,1 \pm 4,9$ yıl, değişim aralığı 2,5 - 20 olan 79 hasta). Minimum takip süresi 12 aydır. İmmünosupresif rejim, canlı donör ile ilişkili böbrek alan 4 hastada azatioprin ilavesi ile birlikte siklosporin A ve steroidleri içermiştir. Akut rejeksiyon epizotları i.v. metilprednisolon atımları ile tedavi edilmiştir. 39 R- hastaya transplantasyon sonrasında ameliyattan sonraki ilk gün 150 mg/kg, 15 ve 30. günde 100 mg/kg ve 45, 60 ve 120. günlerde 50 mg /kg MEGALOTECT CP ve oral asiklovir verilmiştir. 40 R + hastaya R- hastalarıyla aynı dozda sadece oral asiklovir verilmiştir. CMV enfeksiyonunun varlığında, günde 10 mg/kg vücut ağırlığı dozajda intravenöz gansiklovir, en az 2 hafta boyunca veya negatif antijenemi elde edilene kadar uygulanmıştır. MEGALOTECT CP tedavisi alan R- grubunda, CMV seropozitif donörden (D+) greft alan 33 CMV seronegatif alıcıdan (R-), 18'i (%54,5) CMV enfeksiyonu yaşamış, CMV negatif donörden greft alan 6 CMV seronegatif alıcıda (R-) enfeksiyon meydana gelmemiştir. Sadece asiklovir alan R + grubunda, bir CMV D+'den greft alan 28 CMV R+ denekten 11'i (%39,3) CMV enfeksiyonu yaşamış ve CMV D- donörden greft alan 12 R+'den bir alıcı CMV enfeksiyonu yaşamıştır (%8,3).

Kalp nakli

Açık etiketli, karşılaştırmalı, retrospektif bir çalışmada, seropozitif donörlerden (D+/R-) bir allogreft alan 207 erişkin yüksek riskli kalp nakli alıcısında (ortalama yaş 52,2 yıl) MEGALOTECT CP artı gansiklovirin kombine profilaksisi ve tek başına MEGALOTECT CP 'nin profilaksisi araştırılmıştır. Tüm hastalara indüksiyon tedavisi olarak poliklonal tavşan antitimosit globülin verilmiştir. Bakım immünosupresif tedavi olarak siklosporin A, azatioprin ve prednison kullanılmıştır. Akut allogreft rejeksiyon epizotları ardışık 3 gün boyunca günlük prednison kapsülü ile tedavi edilmiştir. Grup A'da 96 hastaya sadece MEGALOTECT CP, grup B'de ise 111 hastaya gansiklovir ile MEGALOTECT CP uygulanmıştır. 100 mg/kg MEGALOTECT CP, nakil öncesi i.v. ve ameliyat sonrası 1, 7, 14, 21 ve 28. günlerde uygulanmıştır. CMV hastalığı olan hastalar, immünosupresif tedavinin azalmasıyla birlikte 21 gün boyunca gansiklovir ile tedavi edilmiştir.

Haftalık aralıklarla ilave MEGALOTECT CP uygulanmıştır. Grup A'da %53,1'inde CMV enfeksiyonu, %32,3'ünde (31/96 hasta) CMV hastalığı vardır. Grup B'de %65,8'inde CMV enfeksiyonu, %11,7'sinde (13/111 hasta) CMV hastalığı vardır. Grup A'da dört CMV ile ilişkili ölüm gözlenmiş; 3 hasta ağır CMV sepsisinden, 1 hasta CMV ensefalitten ötürü kaybedilmiştir. B grubunda CMV ile ilişkili ölüm görülmedi; bu durum, MEGALOTECT CP ve gansiklovirin birlikte kullanımının sadece MEGALOTECT CP profilaksisine karşı istatistiksel olarak anlamlı bir yararını göstermektedir (P = 0,0326).

Açık etiketli, tek merkezli bir çalışmada erişkin allogreft alıcılarında CMV'ye karşı pasif

immünizasyon araştırılmıştır (1984-1991 yılları arasında ortalama yaşı 47 olan, kalp nakli yapılan 146 hasta). Takip süresi 13 ile 73 ay arasında (ortalama 43 ay) değişmiştir. İmmünoşüpresyon idamesi, siklosporin A ve prednisondan oluşmuştur. Bu rejime, ilk yılda tekrarlayan reddetme nedeniyle 11 hastada Azatioprin eklenmiştir. Tedavi grubunda 65 CMV (R-) hastası operasyon sırasında 150 mg/kg MEGALOTECT CP' ve transplantasyon sonrası 2, 7, 14, 28, 42, 56 ve 72. günlerde 100 mg/kg MEGALOTECT CP almış; kontrol grubu ise CMV profilaksisi almayan 81 CMV (R +) hastadan meydana gelmiştir. Tedavi grubunda 21/65 (R-) hastada (%32,3) CMV enfeksiyonu, 11/65 (R-) hastada (%16,9) CMV hastalığı vardı. Kontrol grubunda 40/81 (R+) hastada (%49,4) CMV enfeksiyonu, 10/81 (R+) hastada (%12,3) CMV hastalığı vardı.

Akciğer nakli

Retrospektif olarak yapılan tek merkezli bir çalışmada, CMV enfeksiyonunun profilaksisi ve tedavisi için CMV immünooglobülini araştırılmıştır (2007-2011 yılları arasında akciğer nakli yapılan, yaş ortalaması 52 olan (Aralık 17-67 yaş) 156 yetişkin hasta analiz edilmiştir). Ortalama takip süresi 19,2 aydı. Tüm hastalara basiliksimab indüksiyonu ve üçlü immünoşüpresyon (takrolimus, mikofenolat mofetil, metilprednisolon ve bunu takiben prednisolon) uygulanmıştır. Transplant sonrası birinci hafta boyunca tüm risk altındaki hastalarda (D /R- veya R+) i.v. gansiklovir başlanmıştır. Tedavi grubundaki 23 D +/R- hasta nakil sonrası 1, 4, 8, 15 ve 30. günlerde ve daha sonra bir yıl boyunca her ay 2 ml/kg MEGALOTECT CP ve 6 ay boyunca valgansiklovir almıştır. Kontrol grubunda 133 R + hastaya 3 ay boyunca valgansiklovir verilmiştir. Tedavi grubunda 14/23 (D+/R-) hasta (%61) CMV enfeksiyonu, 4/23 hasta(D+/R-) hasta (%17,4) CMV hastalığı geçirirken, kontrol grubunda toplam 46/133 (R+) hastada (%35) CMV enfeksiyonu ve 6/133 (R+) hastada (%4) CMV hastalığı gözlenmiştir. Mortalite tedavi grubunda 4/23 (D+R-) hasta (%17,4) ve kontrol grubunda 40/133 (R +) hasta (%30) idi.

Karşılaştırmalı ve retrospektif bir çalışmada, CMV seropozitif allogrefti olan 68 erişkin akciğer nakli hastasındaki (ortalama yaş tedavi grubunda 55,8 ve kontrol grubunda 49,2 yıl) akciğer transplantasyonu sonrası kombine CMV profilaksisi araştırılmıştır. Ortalama takip süresi kontrol grubunda 16,5 ay (5,3 ila 69,5 ay), çalışma grubunda ise 23,8 ay (11,9 ila 35 ay) olmuştur. Kontrol grubunda (1994 ila 2000 arasında nakil yapılan) 30 hastaya cerrahiden sonra ilk 3 ay boyunca tek başına gansiklovir verilmiş ve tedavi grubunda (2000 ila 2004 arası nakil yapılan) 38 hastaya ise nakil sonrası ilk ay içinde 7 doz halinde 1 ml/kg MEGALOTECT CP ile ilave tedavi uygulanmıştır.

Tablo 1: Çalışmanın sonuçları

	Tedavi grubu (gansiklovir + MEGALOTECT CP) (N = 38)	Kontrol grubu (sadece gansiklovir) (N = 30)
1 yıllık sağkalım	%81,6	%63,3
3 yıllık sağkalım	%71,5	%40
1 yıl süreyle CMV reaktivasyonu veya de novo enfeksiyon olmaması	%71,5	%51,1
3 yıl süreyle CMV reaktivasyonu veya de novo enfeksiyon olmaması	%66,4	%30
Takip sırasında CMV hastalığının gelişimi	%13,2	%43,3
CMV pnömonisinin gelişimi	%13,2	%33,3

CMV sendromunun oluşumu	%0	%10
1 yıl Bronşiyolit obliterans sendromu (BOS) görülmemesi	%91,0	%69,7
3 yıl Bronşiyolit obliterans sendromu (BOS) görülmemesi	%82	%54,3
CMV'ye bağlı ölüm	%0	%16,7

Kemik iliği nakli (KİN)

Randomize karşılaştırmalı bir çalışmada HLA (insan lökosit antijenleri) uyumlu kardeşlerden allojenik KİN alan lösemili 49 erişkin hastada CMV enfeksiyonunun önlenmesinde intravenöz hiperimmünoglobülin kullanımı araştırıldı. (ortalama yaş 22 (MEGALOTECT CP) ve 22,5 (kontrol)). Takip süresi 110 gündü. Tüm hastalar siklofosfamid ve total vücut ışınlaması ile koşullandırılmıştır. Tedavi grubunda 26 hastaya 1 ml/kg MEGALOTECT CP uygulandı, kontrol grubunda 23 hastaya - 7. günde ve KİN sonrası 13, 33, 73 ve 93. günlerde 2 ml/kg normal immünoglobülin verildi. KİN'den sonraki ilk 110 gün içinde tedavi grubundaki 1/26 hastada (%4) ve kontrol grubunda 6/23 hastada (%26) CMV ile ilişkili interstisyel pnömoni gelişti. MEGALOTECT CP ile tedavi edilen gruptaki iki hastada tedavinin kesilmesinden sonra CMV ile ilişkili interstisyel pnömoni gelişti (143. ve 153. günler).

Açık etiketli, karşılaştırmaz bir çalışmada, 93 erişkin BMT alıcısında (ortalama yaş 22 yaş, aralık 1-49 yıl) CMV hastalığının hiperimmünoglobülin ve oral asiklovir ile profilaksi ile azalması araştırıldı. Akut GVHD, 43 (%48,3) (Grad <II), 18 (%20,2) (Grad II) ve 28 (%34,3) (Grad III-IV) hastada rapor edildi. Total vücut ışınlaması, -3. ila -1. günlerde fraksiyonlara ayrılmış şekilde uygulanmıştı. KİN'den önce iki kez ve daha sonra KİN sonrası 100. güne kadar her üç haftada bir 100 mg/kg MEGALOTECT CP verildi. 11/93 hastada (%11,8) CMV enfeksiyon kanıtları gözlemlendi; bu hastaların 6'sında CMV hiperimmünoglobülin ile profilaksi aldıkları sırada CMV enfeksiyonu gelişti, 5 hastada MEGALOTECT CP kesildikten sonra virüs yeniden aktive oldu. Şiddetli GVHD şikayeti olan hastalardan 10/38 hastada (%26,2) CMV enfeksiyonu gelişirken, orta GVHD yaşayan hastalarda sadece 1/55 hastada (%1,8) CMV enfeksiyonu gelişmiştir.

Meta analizlerin sonuçları

Klinik etkililikle ilgili literatür verilerinin meta analizleri, yayımlanan tüm verileri çalışma tasarımlarından bağımsız olarak onaylanmış endikasyon profilaksisinde MEGALOTECT CP ile analiz etmek için yapılmıştır. CMV enfeksiyon oranı, birincil sonlanım noktası için analiz edilen parametre olarak belirlendi. Bir meta analiz, transplantasyon tipinden bağımsız olarak tüm çalışmaları kapsamaktadır ve bir tanesi de sadece katı organ transplantasyonlarını kapsamaktadır (kemik iliği nakli/lösemi dahil değildir); sonuçlar için tablo 2'ye bakınız.

Tablo 2: Meta analizlerin sonuçları:

	MEGALOTECT CP n/N % %95 Clopper-Pearson GA	Kontrol grubu n/N % %95 Clopper-Pearson GA
Meta-analiz (tüm endikasyonlar)	422/1137 %37,1 %34,3 - %40,0	286/637 %44,9 %41,0 - %48,9
2 taraflı ki kare testi: p değeri = 0,001		
	MEGALOTECT CP n/N % %95 Clopper-Pearson GA	Kontrol grubu n/N % %95 Clopper-Pearson GA

Meta-analiz (böbrek, kalp ve akciğer nakli)	390/969 %40,2 %37,1 - %43,4	283/603 %46,9 %42,9 - %51,0
2 taraflı ki kare testi: p değeri = 0,009		

Her iki analizde de MEGALOTECT CP ile tedavi edilen hastalarda CMV enfeksiyonunda önemli bir azalma gözlemlendi. Tüm endikasyonlar dahil olmak üzere, CMV enfeksiyon oranı kontrol grubundaki hastaların %44,9'undan MEGALOTECT CP grubundaki hastaların %37,1'e geriledi (p = 0,001). Sadece böbrek, kalp ve akciğer transplantasyonlarına bakıldığında, azalma tüm hastaların %46,9'undan %40,2'sine idi (p = 0,009).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

İntravenöz uygulama sonrası biyoyararlanım tam ve hızlıdır.

Dağılım

MEGALOTECT CP, intravenöz uygulamadan sonra alıcının dolaşım sisteminde derhal ve tamamen biyolojik olarak bulunur. Plazma ve ekstrasvasküler sıvı arasında nispeten hızlı bir şekilde dağılır; yaklaşık 3-5 gün sonra, intravasküler ve ekstrasvasküler bölümler arasında bir dengeye ulaşılır.

Biyotransformasyon

IgG ve IgG kompleksleri, retiküloendotelyal sistemin hücrelerinde parçalanır.

Eliminasyon

MEGALOTECT CP'nin yarılanma ömrü 25 gündür. Bu yarılanma ömrü hastadan hastaya değişebilir ve ayrıca klinik duruma da bağlıdır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

Veri mevcut değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

İmmüoglobülinler, insan vücudunun normal bileşenleridir. Tekrarlanan doz toksisite testi ve embriyofetal toksisite çalışmaları, antikorların indüklenmesi ve antikorlarla etkileşimi nedeniyle uygulanabilir değildir.

Klinik deneyim, immüoglobülinlerin tümörijenik ve mutajenik etkileri için ipucu vermediğinden, özellikle heterolog türlerde deneysel çalışmalar gerekli görülmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Glisin

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, diğer tıbbi ürünlerle ve başka herhangi bir IVIg ürünüyle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

Çözelti açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2°C - 8°C). Işıktan korumak için flakonun dış karton ambalajında muhafaza ediniz. Dondurmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir tıpa (bromobütül) ve bir kapak (alüminyum) içeren bir flakon (tip II cam) içinde intravenöz infüzyon için 50 ml kullanıma hazır çözelti.

Bir kutu aşağıdakileri içerir:

50 ml (5.000 U) infüzyon için çözelti içeren 1 flakon

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Tıbbi ürün kullanımdan önce oda veya vücut sıcaklığına getirilmelidir.

Ürünler, uygulamadan önce partikül ve renk değişikliği açısından görsel olarak incelenmelidir. Çözelti, berrak veya hafif opalesan ve renksiz veya soluk sarı olmalıdır. Bulanık veya çökelti olan çözeltileri kullanmayın.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Kansuk Laboratuvarı San Tic. A.Ş.

Yassıören Mahallesi Fırat Sk. No: 14/1 Arnavutköy İstanbul

Tel: 0 212 592 15 76

Faks:0 212 580 37 72

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2021/394

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

28.10.2021

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ