

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Megalotect 100 E/ml oplossing voor infusie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Humane cytomegalovirus immunoglobuline

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

\* Eenheden van het referentiepreparaat van het Paul-Ehrlich-Institu

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

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

Het maximale IgA-gehalte is 2.000 microgram/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Gebruiksklare oplossing voor infusie (zie rubrieken 6.5 en 6.6)

De oplossing is helder of enigszins opaalachtig en kleurloos tot lichtgeel.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

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

### **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 overwogen worden 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.

#### Wijze van toediening

Megalotect moet gedurende 10 minuten intraveneus worden geïnfundeerd bij een aanvankelijke snelheid van 0,08 ml/kg lichaamsgewicht per uur. 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 stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.  
Overgevoeligheid voor humane immunoglobulines, vooral bij patiënten met antilichamen tegen IgA.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bepaalde ernstige geneesmiddelenbijwerkingen kunnen verband houden met de infusiesnelheid. De infusiesnelheid die wordt aanbevolen in rubriek 4.2 moet nauwgezet worden gevolgd. Gedurende de gehele duur van infusie moeten de patiënten nauwlettend worden gevolgd en geobserveerd voor eventuele symptomen.

Bepaalde bijwerkingen kunnen vaker voorkomen

- bij een hoge infusiesnelheid,
- bij patiënten met hypo- of agammaglobulinemie met of zonder IgA-deficiëntie,
- bij patiënten die voor het eerst humane immunoglobuline krijgen of, in zeldzame gevallen, wanneer wordt overgeschakeld op het humane immunoglobulineproduct of wanneer er lange tijd verstreken is sinds de vorige infusie.

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

- niet gevoelig zijn voor humane immunoglobuline door aanvankelijk het geneesmiddel het langzame te injecteren (0,08 ml/kg/uur, overeenkomend met 0,0013 ml/kg/min).
- tijdens de gehele infusieperiode nauwlettend worden opgevolgd voor eventuele symptomen. Vooral patiënten die nog geen humane immunoglobuline hebben gekregen, patiënten die overschakelen van een alternatief 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 worden opgevolgd om mogelijke nadelige effecten te kunnen detecteren. Alle overige patiënten moeten minstens 20 minuten na toediening worden geobserveerd.

In geval van bijwerkingen moet ofwel de toedieningssnelheid worden vertraagd of de infusie stopgezet worden. De vereiste behandeling hangt af van de aard en de ernst van de bijwerking.

In geval van shock moet de standaard medische behandeling voor shocktherapie worden toegepast.

Bij alle patiënten vereist de toediening van IVIG:

- voldoende hydratatie voordat de infusie van intraveneuze immunoglobuline wordt gestart,
- een controle van de urineproductie,
- een controle van de creatininegehalten in serum,
- dat er geen lisdiuretica gelijktijdig worden gebruikt.

Overgevoeligheid

Echte overgevoeligheidsreacties komen zelden voor. Ze kunnen voorkomen bij patiënten met anti-IgA-antilichamen.

In zeldzame gevallen kan humane immunoglobuline leiden tot een bloeddrukval met een anafylactische reactie, zelfs bij patiënten die de vorige behandeling met humane immunoglobuline goed verdroegen.

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 diepe veneuze 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 intraveneuze immunoglobuline 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 langdurige 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 jaar.

In geval van nierfalen moet overwogen worden de toediening van IVIG te staken. Hoewel deze meldingen van nierdisfunctie en acuut nierfalen in verband werden gebracht met het gebruik van vele van de goedgekeurde IVIG-producten namen die producten die sacharose als stabilisator bevatten een onevenredig deel van het totale aantal voor hun rekening. Bij risicovolle patiënten kan het gebruik van IVIG-producten die geen sacharose bevatten in overweging worden genomen. Megalotect bevat geen sacharose.

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

### Interferentie met serologische tests

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

Passieve overdracht van antilichamen op erytrocytenantigenen, bv. A, B, D, kan een invloed hebben op sommige serologische tests voor alloantilichamen van rode cellen (bv. coombstest), reticulocytentelling en haptoglobine.

### 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 voor specifieke markers voor een infectie en 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 hepatitis A en parvovirus B19 overdracht met immunoglobulines. Tevens wordt aangenomen dat het antilichaamgehalte een belangrijke bijdrage levert voor de virale veiligheid.

Het wordt ten stelligste aanbevolen dat, telkens wanneer Megalotect aan een patiënt wordt toegediend, de naam en het lotnummer van het product worden genoteerd zodat de patiënt aan het lot van het product kan worden gekoppeld.

#### 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 en tot 3 maanden leiden tot een verminderde werkzaamheid van levende afgezwakte virusvaccins, zoals mazelen, rubella, 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.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

De veiligheid van het gebruik van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld in gecontroleerd klinisch onderzoek en daarom moet men voorzichtig zijn bij de toediening tijdens zwangerschap. Er is aangetoond dat IVIg-producten de placenta passeren, in toenemende mate tijdens het derde trimester. Klinische ervaring met immuunglobulines doet vermoeden dat er geen schadelijke gevolgen te verwachten zijn op het verloop van de zwangerschap noch op de foetus of het pasgeborenen kind.

##### Borstvoeding

Immunoglobulines worden in de moedermelk uitgescheiden en kunnen bijdragen tot de bescherming van de pasgeborene tegen pathogenen die via de tunica mucosa binnendringen.

##### Vruchtbaarheid

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

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

Er zijn geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

Frequenties zijn geëvalueerd in overeenstemming met 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).

Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA	Bijwerkingen	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Reversibele hemolytische anemie/hemolyse	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	soms
Maagdarmsstelselaandoeningen	Braken, misselijkheid	soms
Nier- en urinewegaandoeningen	Stijging van creatininegehalte in serum en/of acuut nierfalen	niet bekend

Huid- en onderhuidaandoeningen	Tijdelijke huidreacties	zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie, lichte lagerugpijn	soms
Infecties en parasitaire aandoeningen	Reversibele aseptische meningitis	niet bekend
Bloedvataandoeningen	Lage bloeddruk Trombo-embolische reacties, zoals myocardinfarct, beroerte, longembolie en diepe veneuze trombose	soms zeer zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Rillingen, koorts	soms
Immuunsysteemaandoeningen	Allergische reacties	soms
	Overgevoeligheidsreacties met plotse bloeddrukval en, in geïsoleerde gevallen, anafylactische shock, zelfs wanneer de patiënt bij een eerdere toediening niet overgevoelig bleek te zijn.	zelden

Voor de veiligheid met betrekking tot overdraagbare stoffen, zie 4.4.

#### 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 het nationale meldsysteem: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb  
Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Overdosering kan leiden tot vloeistofoverbelasting en hyperviscositeit, vooral bij risicovolle patiënten, waaronder oudere patiënten en patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

Megalotect is een immunoglobulinepreparaat van plasma van donoren met een hoge antilichaamtiter tegen het cytomegalovirus. Het heeft een distributie van IgG-subklassen die proportioneel gezien sterk lijkt op die van normaal humaan plasma.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Megalotect is na intraveneuze toediening onmiddellijk en volledig biologisch beschikbaar in de bloedbaan van de patiënt. 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.

Bij dieren zijn toxiciteitstests met eenmalige doses niet relevant, aangezien hogere doses overbelasting veroorzaken.

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 injectie.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk na opening gebruikt te worden. Als het middel niet direct wordt gebruikt, zijn de bewaarduur en de bewaarcondities voor gebruik voor verantwoordelijkheid van de gebruiker.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Niet in de vriezer bewaren.

Gebruik het product niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

10 ml (1.000 E) oplossing voor intraveneuze infusie in een injectieflacon (type II glas) met een stop (broombutyl) en een dop (aluminium).

50 ml (5.000 E) oplossing voor intraveneuze infusie in een injectieflacon (type II glas) met een stop (broombutyl) en een dop (aluminium).

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Het geneesmiddel dient vóór gebruik te worden opgewarmd tot kamer- of lichaamstemperatuur.

De oplossing moet helder of enigszins opaalachtig en kleurloos tot 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 en +49 6103 801-727

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

RVG 112774

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 maart 2016

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

22 maart 2016