

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Megalotect 100 U/ml solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Inmunoglobulina humana anticitomegalovirus (CMVIG)

Un ml contiene:

Proteínas de plasma humano..... 50 mg

(de las cuales al menos un 96% es inmunoglobulina G), con un contenido de anticuerpos contra el citomegalovirus (CMV) de 100 U*/ml.)

*Unidades de la preparación de referencia del Instituto Paul Ehrlich

Cada vial con 10 ml contiene: 500 mg de proteínas de plasma humano (de las cuales al menos un 96 % es inmunoglobulina G), con un contenido de anticuerpos contra el CMV de 1.000 U.

Cada vial con 50 ml contiene: 2.500 mg de proteínas de plasma humano (de las cuales al menos un 96 % es inmunoglobulina G), con un contenido de anticuerpos contra el CMV de 5.000 U.

Distribución de las subclases de IgG (valores aproximados):

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

El contenido de inmunoglobulina A (IgA) está limitado a ≤ 2.000 microgramos/ml.

Obtenida del plasma de donantes humanos.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución transparente o ligeramente opalescente e incolora o amarillo pálido con un pH de 5,0-5,6 y una osmolalidad de 250-350 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Profilaxis de las manifestaciones clínicas de la infección por citomegalovirus en pacientes sometidos a una terapia inmunosupresora, especialmente para receptores de trasplante.

Para la profilaxis del CMV se debe considerar el uso simultáneo de agentes viroestáticos adecuados.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis única es 1 ml por kg de peso corporal.

La administración se debe iniciar el mismo día del trasplante. En los casos de trasplante de médula ósea, el inicio de la profilaxis también se puede adelantar hasta 10 días antes de la intervención, especialmente en pacientes seropositivos para CMV. Se deben administrar al menos un total de 6 dosis únicas en intervalos de 2 a 3 semanas.

Población pediátrica

La posología para niños y adolescentes (0-18 años) es la misma que para los adultos, dado que para el cálculo de la dosis, ésta se determina en base al peso corporal y se ajusta de acuerdo a la evolución clínica de las enfermedades anteriormente mencionadas.

Insuficiencia hepática

No se dispone de evidencia para requerir un ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

Sin ajuste de dosis a menos que esté clínicamente justificado, ver sección 4.4.

Pacientes de edad avanzada

Sin ajuste de dosis a menos que esté clínicamente justificado, ver sección 4.4.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Megalotect debe perfundirse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,08ml/kg PC/h durante 10 minutos. Ver sección 4.4. En caso de reacción adversa se deberá reducir la velocidad de administración, o interrumpir la perfusión. Si se tolera bien, la velocidad de administración se puede incrementar gradualmente hasta un máximo de 0,8 ml/kg PC/h durante el tiempo restante de la perfusión

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo (inmunoglobulina humana anticitomegalovirus) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con deficiencia de IgA selectiva que han desarrollado anticuerpos frente a la IgA, porque la administración de un medicamento con IgA puede provocar anafilaxia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con el propósito de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado se deberán registrar de manera clara.

Precauciones especiales de empleo

Con frecuencia, pueden evitarse las posibles complicaciones asegurándose que los pacientes:

- no son sensibles a la inmunoglobulina humana. Para ello se debe inyectar inicialmente el producto de forma lenta (0,08 ml/kg peso corporal/hora).

- son vigilados cuidadosamente durante el periodo de perfusión para detectar cualquier síntoma. En especial, los casos de aquellos pacientes no tratados con anterioridad con inmunoglobulina humana o los casos de aquellos que provengan de un producto de inmunoglobulina humana intravenosa (IgIV) o casos en los que el intervalo de tiempo transcurrido desde la última perfusión haya sido prolongado. En todos ellos se debe monitorizar al paciente en el hospital durante la primera perfusión y durante la primera hora posterior a la misma para detectar posibles signos adversos. Los demás pacientes deben ser observados durante al menos los 20 minutos después de la administración.

En todos los pacientes, la administración de IgIV requiere:

- una adecuada hidratación previa al inicio de la perfusión de IgIV,
- vigilancia de la diuresis,
- vigilancia de los niveles de creatinina sérica,
- evitar el uso simultáneo de diuréticos del asa (ver sección 4.5)

En caso de reacción adversa, se reducirá la velocidad de perfusión o se suspenderá esta. El tratamiento depende de la naturaleza y de la intensidad de la reacción adversa.

Reacción a la perfusión

Algunas reacciones adversas (p. ej. cefalea, sofocos, escalofríos, mialgia, sibilancias, taquicardia, lumbalgia, náuseas e hipotensión) pueden estar relacionadas con la velocidad de la infusión. Se debe respetar la velocidad de perfusión recomendada en la sección 4.2. Hay que vigilar estrechamente al paciente y observar cuidadosamente cualquier síntoma que surja durante la perfusión.

Las reacciones adversas se producen con más frecuencia

- en los pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en casos más raros, si se cambia el producto de inmunoglobulina humana normal o si ha transcurrido un intervalo largo desde la última perfusión
- en pacientes con una infección sin tratar o con una inflamación crónica subyacente

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad son raras.

Puede desarrollarse anafilaxia en pacientes

- con IgA indetectable que tienen anticuerpos anti-IgA
- que han tolerado un tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal

En caso de shock se debe aplicar el tratamiento médico habitual.

Tromboembolia

Existen evidencias clínicas de una asociación entre la administración de IgIV y episodios tromboembólicos, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (incluyendo ictus), embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda que se supone asociado al incremento relativo de la viscosidad sanguínea debido al efecto del alto flujo de inmunoglobulinas en pacientes de riesgo. Se debe tener precaución al prescribir y perfundir IgIV a pacientes obesos y a pacientes con factores de riesgo tromboembólico preexistentes (tales como: edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de enfermedad vascular o episodios tromboticos, pacientes con enfermedades trombofílicas adquiridas o hereditarias, pacientes inmovilizados durante periodos prolongados, pacientes gravemente hipovolémicos, pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad de la sangre).

En pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, los productos de IgIV se deben administrar a la mínima velocidad y a la mínima dosis posible.

Insuficiencia renal aguda

Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con IgIV. En la mayoría de los casos, se han identificado los factores de riesgo, como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos o edad superior a 65 años.

Antes de la perfusión de la IgIV se deben evaluar los parámetros renales, especialmente en pacientes considerados con un mayor riesgo potencial de desarrollar insuficiencia renal aguda y, de nuevo, en intervalos adecuados. En los pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima velocidad de perfusión y dosis viable.

En caso de insuficiencia renal deberá considerarse interrumpir la administración de IgIV.

Aunque los informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado al uso de muchos medicamentos con IgIV autorizados que contienen diferentes excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contenían sacarosa como estabilizante representaron una parte desproporcionada del número total. En los pacientes de riesgo debe considerarse usar productos de IgIV que no contengan sacarosa. Megalotect no contiene sacarosa, glucosa ni maltosa.

Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se ha notificado la aparición del síndrome de meningitis aséptica asociado al tratamiento con IgIV. El síndrome generalmente comienza desde varias horas a 2 días después del tratamiento. Los estudios del líquido cefalorraquídeo son frecuentemente positivos, revelando pleocitosis de hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica, y elevados niveles de proteínas de hasta varios cientos por mg/dl. El SMA puede ocurrir con mayor frecuencia en asociación con tratamientos de Ig en dosis altas IV (2 g/kg).

Los pacientes que muestran estos signos y síntomas se deben someter a un examen neurológico exhaustivo, incluidos estudios del líquido cefalorraquídeo (LCR), para excluir otras causas de meningitis.

La suspensión del tratamiento con IgIV ha resultado en la remisión del SMA en el plazo de varios días sin secuelas.

Anemia hemolítica

Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos contra grupos sanguíneos que podrían actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de los glóbulos rojos con inmunoglobulina, lo que provocaría una reacción de antiglobulina directa positiva (Test de Coombs) y, raramente, hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse como consecuencia del tratamiento con IgIV debido al aumento del secuestro de glóbulos rojos. Deben vigilarse los signos y síntomas clínicos de hemólisis en los receptores de IgIV. (Ver sección 4.8).

Neutropenia/Leucocitopenia

Después del tratamiento con IgIV se ha notificado un descenso pasajero en el número de neutrófilos y/o episodios de neutropenia, en ocasiones graves. Esto suele suceder en las horas o días posteriores a la administración de IgIV, y se resuelve de manera espontánea en unos 7 a 14 días.

Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI, por sus siglas en inglés)

En ocasiones se ha notificado lesión pulmonar aguda no cardiogénica (lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión [TRALI]) en pacientes que han recibido IgIV. TRALI se caracteriza por hipoxia grave, disnea, taquipnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Por lo general, los síntomas de LPAT suelen desarrollarse durante o en las 6 horas siguientes a la perfusión, con frecuencia entre la primera y segunda hora. Por tanto se debe vigilar a los receptores de IgIV e interrumpir inmediatamente la perfusión de IgIV en caso de reacciones adversas pulmonares. TRALI es una enfermedad potencialmente mortal, que se debe tratar inmediatamente en la unidad de cuidados intensivos.

Interferencia con las pruebas serológicas

Después de la administración de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente podría ocasionar resultados falsos positivos en pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, p. ej., A, B y D, puede interferir con algunas pruebas serológicas de anticuerpos de eritrocitos, por ejemplo, la prueba de antiglobulina directa (PAD, Test de Coombs directo).

Agentes transmisibles

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, se toman medidas estándar como la selección de donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas efectivas en el proceso de fabricación para inactivar/eliminar los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se refiere a virus y agentes infecciosos emergentes o de naturaleza desconocida.

Las medidas tomadas se consideran eficaces para los virus envueltos, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la hepatitis A (VHA). Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado para virus no envueltos, como el parvovirus B19.

Existe experiencia clínica que confirma la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume asimismo que el contenido de anticuerpos constituye una importante contribución a la seguridad viral.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones especiales de empleo mencionadas para los adultos también se deben considerar para la población pediátrica.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede alterar la eficacia de vacunas de virus vivos atenuados, tales como las del sarampión, rubéola, parotiditis y varicela, durante un periodo mínimo de 6 semanas y máximo de 3 meses. Después de la administración de Megalotect se debe dejar un intervalo de 3 meses antes administrar vacunas de virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, la alteración puede persistir hasta 1 año. Por eso, hay que verificar el estado de los anticuerpos en los pacientes que vacunados del sarampión.

Diuréticos del asa

Evitar el uso concomitante de diuréticos del asa

Población pediátrica

Se espera que la misma interacción mencionada para adultos pudiera ocurrir en la población pediátrica.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La seguridad del uso de este medicamento durante el embarazo humano no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y, por lo tanto, debe prescribirse con cautela a las mujeres embarazadas y a las madres lactantes. Se ha demostrado que los productos de Ig intravenosa atraviesan la placenta, de manera más intensa durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con las inmunoglobulinas, confirmada con los datos relativos a la administración de CMVIG, indica que no se esperan efectos perjudiciales durante el embarazo, ni en el feto o el recién nacido.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se eliminan por la leche humana. No se prevén efectos negativos en los recién nacidos/bebés lactantes.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no deben esperarse efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Megalotect sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Los pacientes que sufran reacciones adversas durante el tratamiento deberán esperar a que éstas se resuelvan antes de conducir o manejar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas causadas por las inmunoglobulinas humanas normales (en frecuencia decreciente) incluyen (ver también sección 4.4):

- escalofríos, cefalea, mareo, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgias, disminución de la presión arterial y dolor moderado en la región lumbar
- reacciones hemolíticas reversibles; particularmente en aquellos pacientes de los grupos A, B y AB y (raramente) anemia hemolítica que requiere transfusión
- (raramente) una caída repentina de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, aun cuando el paciente no haya manifestado hipersensibilidad a la administración previa
- (raramente) reacciones cutáneas transitorias (incluido lupus eritematoso cutáneo – frecuencia no conocida)
- (muy raramente) reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda
- casos de meningitis aséptica reversible
- casos de incremento de los niveles séricos de creatinina y/o insuficiencia renal aguda
- casos de lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI, por sus siglas en inglés)

Para la información sobre la seguridad con respecto a los agentes transmisibles, ver sección 4.4.

Tabla con lista de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación se corresponde con la clasificación de órganos del sistema (SOC) de MedDRA y con el nivel de términos genéricos.

Las frecuencias se han evaluado conforme a la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en el orden de gravedad decreciente.

Reacciones adversas en los ensayos clínicos:

En el programa de ensayos clínicos (3 ensayos clínicos, dosis única) realizado con preparados Biotest CMVIG y en el que participaron un total de 33 pacientes, no se identificaron reacciones adversas al medicamento relacionadas con los medicamentos Biotest CMVIG).

Reacciones adversas postcomercialización (frecuencias desconocidas; no es posible hacer una estimación a partir de los datos disponibles):

Clasificación estándar de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del	Anemia hemolítica

sistema linfático	
Trastornos del sistema inmunológico	Shock anafiláctico, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos
Trastornos gastrointestinales	Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema, eritema, erupción por el medicamento, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal aguda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Escalofríos, fiebre, fatiga
Exploraciones complementarias	Creatinina en sangre elevada

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

La sobredosis puede provocar sobrecarga de fluidos e hiperviscosidad, particularmente en los pacientes de riesgo, como los pacientes de edad avanzada o los pacientes con insuficiencia renal o cardíaca (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: sueros inmunes e inmunoglobulinas, inmunoglobulinas específicas, código ATC: J06BB09.

Megalotect es un preparado de inmunoglobulina a partir de plasma de donantes con un título elevado de anticuerpos contra el CMV. Posee un título definido y elevado de anticuerpos anti-CMV específicos. También contiene anticuerpos IgG frente a otros patógenos representativos del gran número de personas normales que contribuyeron a la mezcla de plasmas de la que se derivó el producto. Tiene una distribución de las subclases de IgG que es directamente proporcional a la del plasma humano nativo.

Mecanismo de acción

Megalotect es un preparado de inmunoglobulina policlonal CMV específica, que se une a los antígenos de superficie de CMV de ese modo neutraliza la capacidad del CMV de entrar en las células huésped, y que presenta la partícula de CMV para fagocitosis. Los anticuerpos de Megalotect también modulan e interaccionan con las células inmunitarias (células dendríticas, monocitos, células B y T), ejerciendo un balance inmunológico positivo además de la inhibición virostática de la replicación del CMV.

Efectos farmacodinámicos

El mecanismo básico de acción de Megalotect es la unión al virus circulante. Estos anticuerpos CMV específicos bloquean la infección de distintos tipos celulares, incluyendo todos los genotipos de CMV y variantes de virus que son resistentes a viroestáticos. Por otro lado Megalotect puede activar células inmunitarias reactivas al CMV como respuestas inmunitarias prolongadas, específicas al CMV. También tiene propiedades inmunomoduladoras independientes del CMV, que han estado implicadas en la reducción del rechazo de órganos.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia clínica de la CMVIG se ha investigado en diferentes situaciones, incluyendo pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos y células madre. En trasplante renal, la CMVIG redujo la incidencia de infecciones de CMV de un 41,7 % (grupo de control) a un 21,1 % (grupo Biotest CMVIG). Otros ejemplos incluyen el trasplante de pulmón, donde la incidencia de enfermedad por CMV se redujo de un 43,3 % (grupo de control) a un 13,2 % (grupo Biotest CMVIG), y trasplante de médula ósea, donde la incidencia de neumonitis intersticial se redujo del 26,1 % al 3,8 %.

Trasplante renal

En un ensayo controlado prospectivo y aleatorizado se investigó la eficacia de la profilaxis con hiperinmunoglobulina para la infección por CMV en pacientes trasplantados renales. Se reclutaron 74 pacientes receptores de un riñón procedente de cadáver por primera vez. El seguimiento promedio fue de 45 meses. Los pacientes recibieron una pauta de inmunosupresión consistente en metilprednisolona y ciclosporina A. En el grupo de tratamiento, 38 pacientes recibieron una dosis de 2 ml/kg de Biotest CMVIG i.v. justo antes del trasplante y en los días 1, 2, 4, 18, 32, 46, 60, 74 y 88 después del trasplante. El grupo de control estaba formado por 36 pacientes que no recibieron Biotest CMVIG. En el grupo de tratamiento, un total de 8/38 pacientes (21,1 %) tenían infección por CMV y 5/38 pacientes (13,2 %) presentaban enfermedad por CMV, mientras que en el grupo de control un total 15/36 pacientes (41,7 %) tenían infección por CMV y 6/36 pacientes (16,7 %), enfermedad por CMV.

Población pediátrica

Un estudio retrospectivo estudió la eficacia y la seguridad de la profilaxis con aciclovir más Biotest CMVIG y el tratamiento temprano con ganciclovir en pacientes pediátricos con trasplante renal de alto riesgo de CMV (79 pacientes con una edad media de $14,1 \pm 4,9$ años, rango 2,5 – 20). El periodo mínimo de seguimiento fue de 12 meses. La pauta de inmunosupresión incluyó ciclosporina A y esteroides, y la adición de azatioprina en 4 pacientes que habían recibido un riñón de donante vivo. Los episodios agudos de rechazo se trataron con pulsos intravenosos de metilprednisolona. 39 pacientes receptores CMV seronegativos (R-) recibieron 150 mg/kg de Biotest CMVIG en el primer día del postoperatorio, 100 mg/kg en los días 15 y 30 y 50 mg/kg en los días 45, 60 y 120 posteriores al trasplante y aciclovir oral. 40 pacientes R+ recibieron sólo aciclovir oral en la misma dosis que los pacientes R-. En presencia de infección por CMV se administraron 10 mg/kg de peso corporal al día de ganciclovir i.v. durante al menos 2 semanas, o hasta que se consiguió una antigenemia negativa. En el grupo (R-) tratado con Biotest CMVIG, de los 33 receptores CMV seronegativos (R-) que recibieron el injerto de un donante CMV seropositivo (D+) 18 (54,5 %) sufrieron una infección por CMV, y no se produjo infección en 6 receptores CMV seronegativos (R-) que recibieron el injerto de donante CMV negativo. En el grupo (R+) que solo recibieron aciclovir, de los 28 pacientes CMV (R+) que recibieron un injerto de un CMV (D+), 11 (39,3 %) sufrieron infección por CMV, y de los 12 (R+) receptores de un injerto de donante CMV (D-) uno sufrió infección por CMV (8,3 %).

Trasplante de corazón

Un estudio retrospectivo, comparativo y abierto investigó la profilaxis combinada de Biotest CMVIG más ganciclovir frente a Biotest CMVIG solo en 207 pacientes adultos con trasplante de corazón de alto riesgo (edad media 52,2 años) receptores de un aloinjerto de donantes seropositivos (D+/R-). Todos los pacientes recibieron globulina policlonal antitimocítica de conejo como terapia de inducción. La ciclosporina A, la azatioprina y la prednisona se usaron como terapia inmunosupresora de mantenimiento. Los episodios agudos de rechazo aloinjerto se trataron con un bolo diario de prednisona durante 3 días consecutivos. En el grupo A, 96 pacientes recibieron Biotest CMVIG solo y en el grupo B, 111 pacientes recibieron Biotest CMVIG con ganciclovir. Se administraron 100 mg/kg de Biotest CMVIG i.v. antes del trasplante y en los días 1, 7, 14, 21 y 28 del postoperatorio. Los pacientes con enfermedad por CMV fueron tratados con

ganciclovir durante 21 días en combinación con una reducción de la terapia inmunosupresora. Adicionalmente se administró Biotest CMVIG en intervalos semanales. En el grupo A, el 53,1 % de los pacientes tenían infección por CMV y el 32,3 % (31/96 pacientes) presentaban enfermedad por CMV. En el grupo B, el 65,8 % de los pacientes tenían infección por CMV y el 11,7 % (13/111 pacientes) presentaban enfermedad por CMV. En el grupo A se registraron cuatro muertes relacionadas con el CMV; 3 pacientes fallecieron por sepsis grave por CMV y 1 paciente murió por encefalitis por CMV. En el grupo B no se observaron muertes asociadas al CMV, lo que refleja un beneficio estadísticamente significativo de la profilaxis combinada de Biotest CMVIG y ganciclovir frente a Biotest CMVIG solo ($P = 0,0326$).

Un estudio clínico unicéntrico sin enmascaramiento investigó la inmunización pasiva contra el CMV en receptores adultos de aloinjerto (146 pacientes que se sometieron a un trasplante de corazón entre 1984 y 1991 con una edad media de 47 años). El periodo de seguimiento osciló entre 13 y 73 meses (media 43 meses). La inmunosupresión de mantenimiento consistió en ciclosporina A y prednisona. En 11 pacientes se añadió azatioprina al tratamiento, debido al rechazo recurrente en el primer año. En el grupo de tratamiento, 65 pacientes CMV (R-) recibieron 150 mg/kg de Biotest CMVIG durante la intervención quirúrgica y 100 mg/kg de Biotest CMVIG en los días 2, 7, 14, 28, 42, 56 y 72 posteriores al trasplante, mientras que el grupo de control estaba compuesto por 81 pacientes CMV (R+) que no recibieron profilaxis contra CMV. En el grupo de tratamiento, 21/65 pacientes (R-) (32,3 %) tuvieron una infección por CMV y 11/65 pacientes (R-) (16,9 %) tuvieron enfermedad por CMV. En el grupo control, 40/81 pacientes (R+) (49,4%) tuvieron una infección por CMV y 10/81 pacientes (R+) (12,3%) tuvieron enfermedad por CMV.

Trasplante de pulmón

Un estudio retrospectivo unicéntrico investigó la inmunoglobulina CMV para la profilaxis y el tratamiento de infección por CMV (se analizó a 156 pacientes adultos que recibieron un trasplante de pulmón entre 2007 y 2011 con una edad media de 52 años [rango 17-67 años]). La duración media del seguimiento fue de 19,2 meses. Todos los pacientes recibieron un tratamiento de inducción con basiliximab y triple terapia inmunosupresora (tacrólimus, micofenolato mofetilo, metilprednisolona seguido por prednisolona). En todos los pacientes de riesgo (D+/R- o R+) se inició la administración de ganciclovir i.v. durante la primera semana posterior al trasplante. En el grupo de tratamiento, 23 pacientes (D+/R-) recibieron 2 ml/kg de Biotest CMVIG en los días 1, 4, 8, 15, y 30 posteriores al trasplante, y después mensualmente durante un año más y valganciclovir durante 6 meses. En el grupo de control, 133 (R+) pacientes recibieron valganciclovir durante 3 meses. En el grupo de tratamiento, 14/23 pacientes (D+/R-) (61 %) tenían infección por CMV y 4/23 pacientes (D+/R-) (17,4 %) presentaban enfermedad por CMV, mientras que en el grupo de control 46/133 pacientes (R+) (35 %) tenían infección por CMV y 6/133 pacientes (R+) (4%), enfermedad por CMV. La mortalidad fue de 4/23 pacientes (D+R-) (17,4 %) en el grupo de tratamiento y 40/133 pacientes (R+) (30 %) en el grupo de control.

Un estudio retrospectivo comparativo investigó la profilaxis combinada contra CMV después del trasplante de pulmón en 68 pacientes adultos sometidos a un trasplante de pulmón (edad media 55,8 años en el grupo de tratamiento y 49,2 años en el grupo de control) con aloinjerto seropositivo para CMV. El periodo medio del seguimiento fue de 16,5 meses en el grupo de control (5,3 a 69,5 meses), y 23,8 meses en el grupo de estudio (11,9 a 35 meses). En el grupo control 30 pacientes (trasplantados entre 1994 y 2000) recibieron ganciclovir solo durante los 3 primeros meses del postoperatorio, y en el grupo de tratamiento 38 pacientes (trasplantados entre 2000 y 2004) recibieron un tratamiento adicional con 1 ml/kg de Biotest CMVIG en 7 dosis durante el primer mes posterior al trasplante.

Tabla 1: resultados del ensayo

	Grupo de tratamiento (ganciclovir + Biotest CMVIG) (N = 38)	Grupo control (ganciclovir solo) (N = 30)
Supervivencia a 1 año	81,6 %	63,3 %
Supervivencia a 3 años	71,5 %	40 %

1 año sin reactivación del CMV o sin infección de nueva aparición	71,5 %	51,1 %
3 años sin reactivación del CMV o sin infección de nueva aparición	66,4 %	30 %
Desarrollo de enfermedad por CMV durante el seguimiento	13,2 %	43,3 %
Desarrollo de neumonitis por CMV	13,2 %	33,3 %
Incidencia del síndrome de CMV	0 %	10 %
1 año sin el síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO)	91,0 %	69,7 %
3 años sin SBO	82 %	54,3 %
Muerte relacionada con el CMV	0 %	16,7 %

Trasplante de médula ósea (TMO)

Un ensayo clínico comparativo aleatorizado investigó el uso de hiperinmunoglobulina intravenosa en la prevención de la infección por CMV en 49 pacientes adultos con leucemia, que recibieron un trasplante alogénico de MO de hermanos ALH (antígenos leucocitarios humanos) compatibles (edad media 22 [Biotest CMVIG] y 22,5 años [control]). El seguimiento fue de 110 días. Se preparó a todos los pacientes con ciclofosfamida e irradiación corporal total. En el grupo de tratamiento 26 pacientes recibieron 1 ml/kg de Biotest CMVIG, y en el grupo de control 23 pacientes recibieron 2 ml/kg de inmunoglobulina normal en el séptimo día previo al TMO (-7) y los días 13, 33, 73 y 93 posteriores al TMO. En los 110 primeros días posteriores al TMO, 1/26 pacientes (4 %) desarrollaron neumonitis intersticial asociada al CMV en el grupo de tratamiento, y 6/23 pacientes (26 %) en el grupo control. Dos pacientes del grupo tratado con Biotest CMVIG desarrollaron neumonitis intersticial asociada al CMV después de suspender el tratamiento (días 143 y 153).

Un ensayo clínico no comparativo sin enmascaramiento investigó la reducción de la enfermedad por CMV mediante profilaxis con hiperinmunoglobulina CMV más aciclovir oral en 93 adultos receptores de TMO (edad media 22 años, intervalo 1-49 años). Se comunicó EICH (enfermedad del injerto contra huésped) aguda en 43 pacientes (48,3 %) (grado < II), 18 pacientes (20,2 %) (grado II) y 28 pacientes (34,3 %) (grado III-IV). Se aplicó irradiación corporal total en un esquema fraccionado en los días (-3) a (-1). Se administró 100 mg/kg de Biotest CMVIG dos veces antes del TMO y después cada tercera semana hasta el día 100 posterior al TMO. 11/93 pacientes (11,8%) mostraron evidencia de infección por CMV, y de ellos 6 pacientes desarrollaron infección por CMV durante el tiempo de la profilaxis con hiperinmunoglobulina CMV, y en 5 pacientes se reactivó el virus después de suspender la administración de Biotest CMVIG. Entre los pacientes que sufrieron EICH grave, 10/38 pacientes (26,2 %) desarrollaron infección por CMV, en contraste con sólo 1/55 pacientes (1,8 %) que experimentaron EICH leve.

Resultados de los metanálisis

Se han realizado metanálisis de los datos de la bibliografía sobre la eficacia clínica con la intención de analizar todos los datos publicados relacionados con la indicación profiláctica aprobada de Biotest CMVIG independientemente del tipo de diseño de los ensayos. La tasa de infección por CMV se tomó como parámetro para el resultado principal. Un metanálisis cubre todos los ensayos, con independencia del tipo de trasplante, y otro cubre sólo los trasplantes de órgano sólido (no se incluye el trasplante de médula ósea/leucemia). Los resultados se recogen en la tabla 2.

Tabla 2: resultados de los metaanálisis:

	Biotest CMVIG n/N % 95 % IC Clopper-Pearson	Grupo de control n/N % 95 % IC Clopper-Pearson
Metaanálisis (todas las	422/1137 37,1 %	286/637 44,9 %

indicaciones)	34,3 % - 40,0 %	41,0 % - 48,9 %
	prueba de ji cuadrado por los 2 lados: valor p = 0.001	
Metaanálisis (trasplantes renal, cardíaco y de pulmón)	390/969 40,2 % 37,1 % - 43,4 %	283/603 46,9 % 42,9 % - 51,0 %
	prueba de ji cuadrado por los 2 lados: valor p = 0.009	

En ambos análisis se observó una reducción significativa de la infección por CMV en pacientes tratados con Biotest CMVIG. Incluyendo todas las indicaciones, la tasa de infección por CMV se redujo del 44,9 % de los pacientes en el grupo de control a un 37,1 % de pacientes en el grupo Biotest CMVIG ($p = 0,001$). Teniendo solo en cuenta los trasplantes renales, de corazón y de pulmón, la reducción fue de un 46,9 % a un 40,2 % en todos los pacientes ($p = 0.009$).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Megalotect está inmediata y completamente biodisponible en la circulación del receptor después de la administración intravenosa. Se distribuye relativamente rápido entre el plasma y el líquido extravascular: después de unos 3-5 días se alcanza un equilibrio entre los compartimentos intra y extravasculares.

Megalotect tiene una semivida de 25 días. Esta semivida puede variar de un paciente a otro y depende también del estado clínico.

La IgG y los complejos IgG se descomponen en células del sistema reticuloendotelial.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Las inmunoglobulinas son constituyentes normales del organismo humano. Las pruebas de toxicidad con dosis repetidas y los estudios de toxicidad embrionaria y fetal son imposibles de realizar debido a la inducción de anticuerpos e interferencia con los mismos.

Dado que la experiencia clínica no proporciona indicios de efectos oncogénicos ni mutagénicos producidos por las inmunoglobulinas, no se considera necesario llevar a cabo estudios experimentales, particularmente en especies heterólogas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Glicina, agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con ningún otro medicamento ni producto de IgIV.

6.3. Periodo de validez

3 años.

El medicamento se debe usar inmediatamente después de la primera apertura.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. No congelar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

10 ml o 50 ml de solución lista para usar para la perfusión intravenosa en un vial (vidrio tipo II) con tapón (bromobutilo) y cápsula de cierre (aluminio).

Una caja contiene:

1 vial con 10 ml (1.000 U) de solución para perfusión o

1 vial con 50 ml (5.000 U) de solución para perfusión

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento debe estar a temperatura ambiente o corporal antes de su empleo.

Los productos deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para comprobar si presentan partículas o alteraciones del color. La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente e incolora o amarillo pálido. No use una solución que esté turbia o que tenga sedimentos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Biotest Pharma GmbH

Landsteinerstraße 5

63303 Dreieich

Alemania

Tel.: +49 6103 801-0

Fax: +49 6103 801-150

E-mail: mail@biotest.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

83426

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Septiembre 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2023