

MEGALOTECT®

Grifols Brasil Ltda

**Solução injetável
100 U/mL**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

MEGALOTECT®

imunoglobulina anticitomegalovírus (CMVIG)

APRESENTAÇÕES

Solução injetável – 100 U/mL.

Embalagens contendo um frasco-ampola com 10mL e 50mL.

INTRAVENOSA

USO ADULTO e PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

1mL da solução contém

proteína plasmática humana 50 mg (no qual, 96% é de imunoglobulina G) com um conteúdo de anticorpos anticitomegalovírus (CMV) de 100U*

*Unidades da preparação de referência do Paul-Ehrlich-Institut

Cada frasco ampola de 10ml contém: 500mg de proteína plasmática humana (no qual, no mínimo 96% é de imunoglobulina G), com um conteúdo de anticorpos anticitomegalovírus (CMV) de 1.000 U.

Cada frasco ampola de 50ml contém: 2.500mg de proteína plasmática humana (no qual, no mínimo 96% é de imunoglobulina G), com um conteúdo de anticorpos anticitomegalovírus (CMV) de 5.000 U.

Distribuição das subclasses de IgG (aproximadamente):

IgG1 65%

IgG2 30%

IgG3 3%

IgG4 2%

Conteúdo limite de imunoglobulina A (IgA) é ≤ 2.000 microgramas/mL.

Excipientes: glicina e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Na profilaxia de manifestações clínicas de infecção por citomegalovírus (CMV) em pacientes submetidos à terapia com imunossuppressores, particularmente em receptores de transplantes.

A utilização concomitante de agentes virostáticos adequados deve ser considerada para a profilaxia do CMV.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia clínica da CMVIG foi investigada em diferentes contextos, incluindo pacientes que receberam transplantes de órgãos sólidos e de células-tronco. No transplante renal, CMVIG reduziu a incidência de infecção por CMV de 41,7% (grupo controle) para 21,1% (grupo Megalotect®)¹. Outros exemplos incluem o transplante de pulmão, onde a incidência de doença por CMV foi reduzida de 43,3% (grupo controle) para 13,2% (grupo Megalotect®)² e transplante de medula óssea, onde a incidência de pneumonite intersticial foi reduzida de 26,1% para 3,8%³.

Transplante renal

Um estudo¹ prospectivo, randomizado e controlado, investigou a eficácia da profilaxia com hiperimmunoglobulina na infecção por CMV em pacientes transplantados renais. Foram inscritos 74 pacientes que receberam um rim de doador falecido pela primeira vez. O seguimento médio foi de 45 meses. Os pacientes receberam regime imunossupressor constituído de metilprednisolona e ciclosporina A. No grupo de tratamento, 38 pacientes receberam uma dose de 2 mL/kg Megalotect® I.V. imediatamente antes do transplante e nos dias 1, 2, 4, 18, 32, 46, 60, 74 e 88 após o transplante. O grupo controle foi formado por 36 pacientes que não receberam Megalotect®. No grupo de tratamento, 8/38 pacientes (21,1%) tiveram infecção por CMV e 5/38 pacientes (13,2%) tiveram doença por CMV, enquanto no grupo controle 15/36 pacientes (41,7%) tiveram infecção por CMV e 6/36 pacientes (16,7%) apresentaram doença por CMV¹.

População pediátrica

Um estudo⁴ retrospectivo investigou a eficácia e segurança do aciclovir mais profilaxia com Megalotect® e terapia precoce com ganciclovir em pacientes pediátricos infectados com CMV e com alto risco de transplante renal (79 pacientes com idade média de 14,1 ± 4,9 anos, variando de 2,5 a 20). O período mínimo de acompanhamento foi de 12 meses. O regime imunossupressor incluiu ciclosporina A e esteroides, com a adição de azatioprina em 4 pacientes que receberam um rim de um doador familiar vivo. Episódios de rejeição aguda foram tratados com pulsos de metilprednisolona I.V. 39 pacientes R- receberam 150 mg/kg Megalotect® no primeiro dia de pós-operatório, 100 mg/kg nos dias 15 e 30 e 50 mg/kg nos dias 45, 60 e 120 após o transplante e aciclovir oral. 40 pacientes R+ receberam apenas aciclovir oral na mesma dosagem que os pacientes R-. Na presença de infecção por CMV, foi administrado via intravenosa, 10 mg/kg de peso corporal de ganciclovir por dia durante pelo menos 2 semanas ou até se obter antigenemia negativa. No grupo R- recebendo tratamento com Megalotect®, dos 33 receptores soronegativos para CMV (R-) que receberam o enxerto de um doador soropositivo para CMV (D+), 18 (54,5%) apresentaram infecção por CMV e 6 receptores soronegativos para CMV (R-) que receberam o enxerto de um doador negativo para CMV, nenhuma infecção ocorreu. No grupo R+ recebendo apenas aciclovir, dos 28 CMV R+, que receberam enxerto de CMV D+, 11 (39,3%) apresentaram infecção por CMV e dos 12 R+, que receberam enxerto de doador CMD D- um receptor apresentou uma infecção por CMV (8,3%)⁴.

Transplante cardíaco

Um estudo⁵ retrospectivo comparativo, aberto, investigou a profilaxia combinada de Megalotect[®] mais ganciclovir versus Megalotect[®] isoladamente, em 207 receptores adultos de transplante cardíaco de alto risco (idade média de 52,2 anos) recebendo um aloenxerto de doadores soropositivos (D+/R-). Todos os pacientes receberam globulina antitimocítica policlonal de coelho como terapia de indução. Ciclosporina A, azatioprina e prednisona foram utilizados como terapia imunossupressora de manutenção. Episódios agudos de rejeição do aloenxerto foram tratados com um bolus diário de prednisona por 3 dias consecutivos. No grupo A, 96 pacientes receberam apenas Megalotect[®] e no grupo B, 111 pacientes receberam Megalotect[®] mais ganciclovir. 100 mg/kg de Megalotect[®] I.V. foram administrados antes do transplante e nos dias 1, 7, 14, 21 e 28 após o transplante. Os pacientes com doença por CMV foram tratados com ganciclovir por 21 dias em combinação com uma redução da terapia imunossupressora. Megalotect[®] foi administrado adicionalmente em intervalos semanais. No grupo A 53,1% tinham infecção por CMV e 32,3% (31/96 pacientes) tinham doença por CMV. No grupo B, 65,8% tinham infecção por CMV e 11,7% (13/111 pacientes) tinham doença por CMV. Quatro mortes associadas ao CMV foram observadas no grupo A; 3 pacientes morreram de sepse grave por CMV e 1 paciente faleceu por encefalite por CMV. Não houve mortes associadas ao CMV observadas no grupo B, o que reflete um benefício estatisticamente significativo do Megalotect[®] combinado e ganciclovir versus profilaxia única com Megalotect[®] (P = 0,0326)⁵.

Um estudo⁶ aberto, de centro único, investigou a imunização passiva contra o CMV em receptores de aloenxertos adultos (146 pacientes que foram submetidos a transplante cardíaco entre 1984 e 1991, com mediana de idade de 47 anos). O período de acompanhamento variou de 13 a 73 meses (mediana de 43 meses). A imunossupressão de manutenção consistiu em ciclosporina A e prednisona. A azatioprina foi adicionada a este esquema em 11 pacientes por causa da rejeição recorrente no primeiro ano. No grupo de tratamento, 65 pacientes com CMV (R-) receberam 150 mg/kg Megalotect[®] durante a operação e 100 mg/kg Megalotect[®] nos dias 2, 7, 14, 28, 42, 56 e 72 após o transplante, enquanto o grupo controle consistiu de 81 pacientes com CMV (R+) que não receberam profilaxia para CMV. No grupo de tratamento, 21/65 (R-) pacientes (32,3%) tinham infecção por CMV e 11/65 (R-) pacientes (16,9%) tinham doença por CMV. No grupo controle 40/81 (R+) pacientes (49,4%) tiveram infecção por CMV e 10/81 (R+) pacientes (12,3%) tiveram doença por CMV⁶.

Transplante pulmonar

Um estudo⁷ retrospectivo, de centro único, investigou a imunoglobulina anticitomegalovírus para profilaxia e tratamento da infecção pelo CMV (156 pacientes adultos que receberam um transplante de pulmão entre 2007 e 2011, com idade média de 52 anos (faixa de 17-67 anos) foram analisados). A duração média do acompanhamento foi de 19,2 meses. Todos os pacientes receberam indução com basiliximab e uma imunossupressão tripla (tacrolimus, micofenolato mofetil, metilprednisolona seguido por prednisolona). Ganciclovir I.V. foi iniciado em todos os pacientes em risco (D+/R- ou R+) durante a primeira semana após o transplante. No grupo de tratamento, 23 doentes com D+/R receberam 2 mL/kg de Megalotect[®] nos dias 1, 4, 8, 15 e 30 após o transplante,

depois mensalmente durante mais um ano e valganciclovir durante 6 meses. No grupo controle, 133 pacientes R+ receberam valganciclovir por 3 meses. No grupo de tratamento 14/23 (D+/R-) pacientes (61%) tiveram infecção por CMV e 4/23 (D+/R-) pacientes (17,4%) tiveram doença por CMV, enquanto no grupo controle 46/133 (R+) pacientes (35%) tinham infecção por CMV e 6/133 (R+) pacientes (4%) tinham doença por CMV. A mortalidade foi de 4/23 (D+/R-) pacientes (17,4%) no grupo de tratamento e 40/133 (R+) pacientes (30%) no grupo controle⁷.

Um estudo³ retrospectivo comparativo investigou a profilaxia combinada de CMV após transplante de pulmão em 68 pacientes adultos transplantados (média de idade de 55,8 anos no grupo de tratamento e 49,2 anos no grupo de controle) com aloenxerto soropositivo para CMV. A mediana do período de acompanhamento foi de 16,5 meses no grupo controle (5,3 a 69,5 meses) e 23,8 meses no grupo de estudo (11,9 a 35 meses). No grupo controle 30 pacientes (transplantados de 1994 a 2000) receberam apenas ganciclovir nos primeiros 3 meses de pós-operatório, no grupo de tratamento 38 pacientes (transplantados de 2000 a 2004) receberam tratamento adicional com 1 mL/kg Megalotect[®] em 7 doses no primeiro mês pós-transplante³.

Tabela 1: Resultados do estudo

	Grupo de tratamento (ganciclovir + Megalotect [®]) (N = 38)	Grupo controle (ganciclovir isolado) (N = 30)
1 ano de sobrevida	81,6%	63,3%
3 anos de sobrevida	71,5%	40%
1 ano livre da reativação do CMV ou de nova infecção.	71,5%	51,1%
3 anos livres da reativação do CMV ou de nova infecção.	66,4%	30%
Desenvolvimento de doença por CMV durante o acompanhamento	13,2%	43,3%
Desenvolvimento de pneumonite por CMV	13,2%	33,3%
Ocorrência de síndrome de CMV	0%	10%
1 ano livre da síndrome de bronquiolite obliterante (BOS)	91,0%	69,7%
3 anos livre da BOS	82,0%	54,3%
Morte relacionada com CMV	0%	16,7%

Transplante de medula óssea (TMO)

Um estudo² comparativo randomizado investigou o uso da hiperimunoglobulina intravenosa na prevenção da infecção por CMV em 49 pacientes adultos com leucemia que receberam TMO alogênico de irmãos pareados por HLA (média de idade de 22 anos (Megalotect[®]) e 22,5 anos (controle)). O acompanhamento foi de 110 dias. Todos os

pacientes foram condicionados com ciclofosfamida e irradiação total do corpo. No grupo de tratamento, 26 pacientes receberam 1 mL/kg de Megalotect[®], no grupo de controle 23 pacientes receberam 2 mL/kg de imunoglobulina normal nos dias 7, 13, 33, 73 e 93 após o TMO. Nos primeiros 110 dias após o TMO, 26 pacientes (4%) desenvolveram pneumonite intersticial relacionada ao CMV no grupo de tratamento e no grupo controle 6/23 pacientes (26%). Dois pacientes do grupo tratado com Megalotect[®] desenvolveram pneumonite intersticial relacionada ao CMV após o término do tratamento (Dias 143 e 153)².

Um estudo⁸ aberto, não comparativo, investigou a redução da doença por CMV através da profilaxia com imunoglobulina anticitomegalovírus e aciclovir em 93 receptores adultos de TMO (mediana de idade de 22 anos, faixa de 1 a 49 anos). A doença enxerto contra hospedeiro aguda (A-GVHD) foi relatada em 43 (48,3%) (grau <II), 18 (20,2%) (grau II) e 28 (34,3%) (grau III-IV). A irradiação total do corpo foi aplicada em um esquema fracionado nos dias -3 a -1. 100 mg/kg Megalotect[®] foi administrado duas vezes antes do TMO e a cada três semanas até ao dia 100 após o TMO. 11/93 pacientes (11,8%) mostraram evidência de infecção por CMV, desses pacientes, 6 desenvolveram infecção por CMV durante o tempo em que receberam profilaxia com imunoglobulina anticitomegalovírus, e 5 pacientes reativaram o vírus após a interrupção do Megalotect[®]. Entre os pacientes que sofrem de GVHD grave, 10/38 pacientes (26,2%) desenvolveram infecção por CMV, em contraste com apenas 1/55 pacientes (1,8%) que apresentaram GVHD leve⁸.

Resultados de meta-análises

Metanálises dos dados da literatura sobre eficácia clínica foram realizadas para analisar todos os dados publicados com Megalotect[®] na profilaxia de indicação aprovada, independente do desenho do estudo. A taxa de infecção pelo CMV foi determinada como parâmetro analisado para o desfecho primário. Uma metanálise abrange todos os estudos, independentemente do tipo de transplante, e uma abrange apenas transplantes de órgãos sólidos (transplante de medula óssea/ leucemia não incluída), resultados na tabela 2.

Tabela 2: Resultados das metanálises:

	Megalotect [®] n / N % 95% Clopper-Pearson CI	Control Group n/N % 95% Clopper-Pearson CI
Metanálise (todas as indicações)	422/1137 37,1% 34,3% - 40,0%	286/637 44,9% 41,0% - 48,9%
Teste qui-quadrado de 2 lados: p-valor = 0,001		

	Megalotect [®]	Control Group
--	-------------------------	---------------

	n / N %	n/N %
	95% Clopper-Pearson CI	95% Clopper-Pearson CI
Metanálise (transplantes renais, cardíacos e pulmonares)	390/969 40,2% 37,1% - 43,4%	283/603 46,9% 42,9% - 51,0%
	Teste qui-quadrado de 2 lados: p-valor = 0.009	

Em ambas as análises, foi observada uma redução significativa da infecção por CMV em paciente tratados com Megalotect[®]. Incluindo todas as indicações, a taxa de infecção pelo CMV foi reduzida de 44,9% dos pacientes no grupo controle para 37,1% dos pacientes no grupo Megalotect[®] (p = 0,001). Observando apenas os transplantes renais, cardíacos e pulmonares, a redução foi de 46,9% para 40,2% de todos os pacientes (p = 0,009).

Referências:

1. WIRNSBERGER G. et al. *Hyperimmune Globulin Prophylaxis for Cytomegalovirus Infection in Renal Transplantation*. Karger, Nephron 1999; 81:368–369.
2. KUBANEK B. et al. *Preliminary Data of a Controlled Trial of Intravenous Hyperimmune Globulin in the Prevention of Cytomegalovirus Infection in Bone Marrow Transplant recipients*. Transplantation Proceedings. Vol XVII, nº 1: 468-469. 1985.
3. RUTTMANN E. et al., *Combined CMV prophylaxis improves outcome and reduces the risk for bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) after lung transplantation*. Transplantation 2006; 81: 1415-1420.
4. GINEVRI F. et al. *Acyclovir plus CMV immunoglobulin prophylaxis and early therapy with ganciclovir are effective and safe in CMV high-risk renal transplant pediatric recipients*. Transpl. Int. 11. Suppl 1: S130 – S134. 1998.
5. BONAROS N. E. et al. *Comparison of combined prophylaxis of cytomegalovirus hyperimmune globulin plus ganciclovir versus cytomegalovirus hyperimmune globulin alone in high-risk heart transplant recipients*. Transplantation Vol. 77: 890-897, Nº 6. 2004.
6. BALK A. H. M. M. et al. *Passive immunization against cytomegalovirus in allograft recipients. The Rotterdam heart transplant program experience*. Infection 21 nº 4: 195-200. 1993.
7. GARCIA-GALLO L. C. et al. *Cytomegalovirus immunoglobulin for prophylaxis and treatment of cytomegalovirus infection in the (val)ganciclovir era: A single-center experience*. Ann Transplant, 20: 661-666. 2015.
8. EINSELE H. et al. *Significant reduction of cytomegalovirus (CMV) disease by prophylaxis with CMV hyperimmune globulin plus oral acyclovir*. Bone Marrow Transplantation, 3, 607-617. 1988.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: soros imunológicos e imunoglobulinas, imunoglobulinas específicas, código ATC: J06BB09.

Megalotect[®] é uma preparação de imunoglobulina do plasma de doadores com um alto título de anticorpos contra o CMV. Possui um título alto e definido de anticorpos anti-CMV de alta avidéz. Também contém anticorpos IgG contra outros patógenos representativos do grande número de pessoas normais que contribuíram para os *pools* de plasma dos quais o produto foi derivado. Tem uma distribuição de subclasses de IgG estritamente proporcional à do plasma humano nativo.

Mecanismo de ação

Megalotect[®] é uma preparação de imunoglobulina policlonal específica para CMV que se liga a antígenos de superfície de CMV, neutralizando assim o potencial do CMV de penetrar nas células do hospedeiro e apresentando a partícula de CMV para fagocitose. Os anticorpos do Megalotect[®] também modulam e interagem com células imunes (células dendríticas, monócitos, células B e T), exercendo um balanço imunológico positivo, além da inibição da replicação do CMV.

Efeitos farmacodinâmicos

O principal modo de ação do Megalotect[®] é a ligação ao vírus circulante. Estes anticorpos específicos para CMV bloqueiam a infecção de diferentes tipos de células, com afinidade por todos os genótipos de CMV e variantes de vírus, inclusive os resistentes aos virostáticos. Além disso, Megalotect[®] pode ativar células imunes reativas ao CMV para respostas imunológicas específicas anti-CMV de longa duração. Também possui propriedades imunomoduladoras adicionais independentes do CMV que podem estar associadas a redução da rejeição de órgãos.

Propriedades Farmacocinéticas

Megalotect[®] é imediatamente e completamente biodisponível na circulação do receptor após administração intravenosa. É distribuído de forma relativamente rápida entre o plasma e o fluido extravascular; depois de aproximadamente 3-5 dias, um equilíbrio é alcançado entre os compartimentos intra e extravascular.

Megalotect tem uma meia-vida de 25 dias. Essa meia-vida pode variar de paciente para paciente e depende também da condição clínica.

Os complexos de IgG e as IgG são degradados nas células do sistema reticuloendotelial.

Dados de segurança pré-clínicos

As imunoglobulinas são constituintes normais do corpo humano. Testes de toxicidade de dose repetida e estudos de toxicidade embrionária e fetal são impraticáveis devido à indução e interferência com anticorpos.

Uma vez que a experiência clínica não fornece nenhum indício de efeitos tumorgênicos e mutagênicos das imunoglobulinas, estudos experimentais, particularmente em espécies heterólogas, não são considerados necessários.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer excipiente (vide “Composição”).

Pacientes com deficiência seletiva de IgA que desenvolveram anticorpos contra IgA, pois a administração de um produto contendo IgA pode resultar em anafilaxia.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Certas reações adversas graves a medicamentos podem estar relacionadas com a taxa de infusão. A taxa de infusão recomendada no item “POSOLOGIA E MODO DE USAR”, deve ser rigorosamente seguida. Os pacientes devem ser monitorados de perto e cuidadosamente observados quanto a quaisquer sintomas durante o período de infusão.

Certas reações adversas podem ocorrer mais frequentemente:

- em caso de taxas de infusão altas
- em pacientes que estejam recebendo imunoglobulina humana pela primeira vez ou, em casos raros, quando o produto à base de imunoglobulina humana for trocado ou quando houver um longo intervalo desde a infusão anterior.

Potenciais complicações poderão ser frequentemente evitadas assegurando-se que os pacientes:

- não se sensibilizem à imunoglobulina humana, injetando-se inicialmente o produto lentamente (0,08 mL/kg de peso corporal/hora).
- sejam cuidadosamente monitorados em relação a qualquer sintoma durante todo o período de infusão. Em particular, pacientes sem uso prévio de imunoglobulina humana, pacientes que substituíram outra imunoglobulina intravenosa, ou aqueles em que há intervalo de tempo longo desde a última infusão, devem ser monitorados durante a primeira infusão e durante a primeira hora após a primeira infusão, a fim de se detectar potenciais sinais de eventos adversos. Todos os outros pacientes deverão ser observados por um mínimo de 20 minutos após a administração.

Em todos os pacientes, a administração de imunoglobulina humana requer:

- hidratação adequada antes do início da infusão de imunoglobulina humana;
- monitoramento do débito urinário;
- monitoramento dos níveis séricos de creatinina;
- evitar a utilização concomitante de diuréticos de alça.

No caso de reação adversa, a taxa de administração deve ser reduzida ou a infusão interrompida. O tratamento necessário depende da natureza e da gravidade da reação adversa.

Em caso de choque, o tratamento médico padrão para o choque deve ser implementado.

Rastreabilidade

A fim de melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do produto administrado devem ser claramente registrados.

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade verdadeira são raras. Elas podem ocorrer em pacientes com anticorpos anti-IgA. A imunoglobulina humana não é indicada em pacientes com deficiência seletiva de IgA, quando a deficiência de IgA é a única anormalidade de preocupação.

Raramente a imunoglobulina humana pode induzir uma queda da pressão arterial com reação anafilática, mesmo em pacientes que toleraram o tratamento anterior com imunoglobulina humana.

A anafilaxia pode ocorrer em pacientes

- Com IgA indetectável que possuem anticorpos anti-IgA;
- Que toleraram tratamento anterior com imunoglobulina humana.

Tromboembolismo

Há evidências clínicas de associação entre a administração de imunoglobulina humana e eventos tromboembólicos, como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (incluindo derrame), embolia pulmonar e trombose venosa profunda, que parecem estar associados a um aumento relativo da viscosidade sanguínea através do alto influxo de imunoglobulina em pacientes sob risco. Deve-se ter cautela na prescrição e infusão de imunoglobulina humana em pacientes obesos e em pacientes com pré-existência de fatores de risco para eventos trombóticos (como idade avançada, hipertensão, diabetes mellitus e histórico de doença vascular ou episódios trombóticos, pacientes com distúrbios trombofílicos adquiridos ou herdados, pacientes em longo período de imobilização, pacientes com hipovolemia grave, pacientes com doenças que aumentam a viscosidade sanguínea).

Em pacientes com risco de reações adversas tromboembólicas, a imunoglobulina humana deve ser administrada com a mínima taxa de infusão e dosagem praticáveis.

Insuficiência renal aguda

Casos de insuficiência renal aguda foram relatados em pacientes tratados com terapia de imunoglobulina humana. Na maioria dos casos, os fatores de riscos foram identificados, tais como insuficiência renal pré-existente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, medicamentos nefrotóxicos concomitantes ou idade acima de 65 anos.

Em caso de insuficiência renal, a descontinuação da administração da imunoglobulina humana deve ser considerada.

Os relatos de disfunção renal e insuficiência renal aguda foram associados ao uso de muitas formulações de imunoglobulina humana contendo vários tipos de excipiente, como a sacarose, glicose e maltose; porém aqueles contendo sacarose como estabilizante foram responsáveis por uma parcela muito elevada do total. Em pacientes de risco, deve ser considerado o uso de produtos de imunoglobulina humana que não contenham estes excipientes. Megalotect[®] não contém sacarose, maltose ou glicose.

Em pacientes de risco para insuficiência renal aguda, produtos de imunoglobulina humana devem ser administrados na taxa mínima praticável de infusão e dose.

Os parâmetros renais devem ser avaliados antes da infusão de IVIg, especialmente em pacientes considerados com risco mais elevado de desenvolver insuficiência renal aguda, e novamente em intervalos apropriados. Em pacientes com risco de insuficiência renal aguda, os produtos de IVIg devem ser administrados na taxa de infusão e dose mínimas possíveis.

Síndrome de meningite asséptica (SMA)

A ocorrência de síndrome de meningite asséptica foi relatada em associação com tratamento IVIg. A síndrome geralmente começa dentro de algumas horas a 2 dias após o tratamento IVIg. As análises do líquido cefalorraquidiano são frequentemente positivas, com pleocitose até vários milhares de células por mm³, predominantemente da série granulocítica, e níveis elevados de proteínas até várias centenas de mg/dl. A AMS pode ocorrer com mais frequência em associação com tratamento IVIg de alta dose (2 g/kg).

Pacientes que apresentam tais sinais e sintomas devem fazer um exame neurológico minucioso, incluindo análises do líquido cefalorraquidiano, para descartar outras causas de meningite.

A descontinuação do tratamento com IVIg resultou na remissão da AMS em vários dias sem sequelas.

.

Anemia hemolítica

Imunoglobulinas humanas podem conter anticorpos de grupo sanguíneo, que podem atuar como hemolisinas e induzir revestimento *in vivo* dos glóbulos vermelhos com imunoglobulinas, provocando uma reação positiva direta de antiglobulina (teste de Coombs) e, raramente, hemólise. A anemia hemolítica pode se desenvolver subsequente à terapia com imunoglobulina humana devido ao aumento do sequestro das células sanguíneas vermelhas. Os pacientes que receberam imunoglobulina humana devem ser monitorados quanto aos sinais e sintomas clínicos de hemólise (vide “Reações adversas”).

Neutropenia/Leucopenia

Uma diminuição transitória na contagem de neutrófilos e/ou episódios de neutropenia, às vezes graves, foram relatados após o tratamento com IVIg. Isso geralmente ocorre dentro de horas ou dias após a administração de IVIg e se resolve naturalmente dentro de 7 a 14 dias.

Transfusão relacionada a lesão pulmonar aguda (TRALI)

Foram relatados casos de edema pulmonar agudo não cardiogênico [Transfusão relacionada a lesão pulmonar aguda (TRALI)] em pacientes que receberam IVIg. A TRALI é caracterizada por sintomas graves, incluindo hipóxia, dispneia, taquipneia, cianose, febre e hipotensão. Os sintomas de TRALI geralmente surgem durante ou dentro de 6 horas após a transfusão, frequentemente dentro de 1-2 horas. Portanto, os recipientes de IVIg devem ser monitorados e a infusão de IVIg deve ser imediatamente interrompida

em caso de reações pulmonares adversas. A TRALI é uma condição potencialmente fatal que requer manejo imediato na unidade de terapia intensiva.

Interferência com testes sorológicos

Após a injeção de imunoglobulina, o aumento transitório de vários anticorpos transferidos passivamente no sangue do paciente pode resultar em resultados falsos positivos nos testes sorológicos.

A transmissão passiva de anticorpos contra antígenos eritrocitários, por exemplo, A, B, D, pode interferir com alguns testes sorológicos para anticorpos eritrocitários, por exemplo, o teste de antiglobulina direto (TAD, teste de Coombs direto).

Agentes transmissíveis

As medidas padrão para prevenir infecção resultante do uso de medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano incluem a seleção de doadores, triagem individual dos doadores e agrupamento de plasma para marcadores específicos de infecção e a inclusão de etapas de fabricação eficazes para a inativação/remoção de vírus. Apesar disso, quando medicamentos preparados a partir do sangue ou plasma humano são administrados, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída. Isto também se aplica a qualquer tipo de infecção viral emergente ou qualquer outro patógeno.

As medidas tomadas são consideradas efetivas para vírus envelopado como para o da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite B (HBV) e hepatite C (HCV). As medidas tomadas podem ter valor limitado contra vírus não envelopado como o vírus da hepatite A e parvovírus B19.

A experiência clínica tem demonstrado que até o momento não foi demonstrada a transmissão de hepatite A ou de parvovírus B19 com imunoglobulinas e é provável que a presença de anticorpos nas preparações venha a contribuir de forma importante para a segurança viral.

População pediátrica

As precauções e advertências em relação ao uso mencionado para adultos devem também ser consideradas para a população pediátrica.

Fertilidade, gravidez e lactação

- Gravidez

A segurança deste medicamento para o uso durante a gravidez ainda não foi estabelecida em estudos clínicos controlados e, portanto, deve ser administrado com cautela durante a gravidez e lactação.

As imunoglobulinas humanas mostraram-se capazes de atravessar a placenta, em particular de forma aumentada durante o terceiro trimestre gestacional.

A experiência clínica com imunoglobulinas sugere que não existem efeitos nocivos durante a gravidez, no feto ou no recém-nascido.

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- Lactação

As imunoglobulinas são excretadas no leite materno e podem contribuir para a proteção do recém-nascido contra patógenos que tem a mucosa como porta de entrada.

- Fertilidade

A experiência clínica com imunoglobulinas sugere que não são esperados efeitos nocivos na fertilidade.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

A habilidade de dirigir e operar máquinas pode estar prejudicada por algumas reações adversas associadas ao Megalotect[®]. Os pacientes que apresentarem reações adversas durante o tratamento devem esperá-las passar para dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Este medicamento não deve ser misturado a outros medicamentos.

Vacinas de vírus atenuados vivos:

A administração de imunoglobulinas pode diminuir, por um período de pelo menos 6 semanas a até 3 meses, a eficácia de vacinas de vírus vivos atenuados como sarampo, rubéola, caxumba e varicela. Após a administração destes medicamentos, um intervalo de 3 meses deve decorrer antes da vacinação com vacinas de vírus vivos atenuados. No caso de sarampo, a diminuição pode persistir por até 1 ano. Assim, os pacientes que receberam a vacina contra o sarampo devem ter seu nível de anticorpos verificado.

População pediátrica:

Espera-se que as mesmas interações mencionadas para os adultos possam também ocorrer na população pediátrica.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (2 a 8°C). Não congelar. Proteger da luz. O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

O produto deve ser administrado imediatamente após a abertura do frasco. Soluções não utilizadas devem ser descartadas, devido ao risco de contaminação.

A solução pronta para uso está disponível em frascos ampola de vidro (tipo II), com batoque de bromobutil e lacre de alumínio.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamentos com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

A solução é límpida a levemente opalescente e incolor a amarela pálida.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

A dose única é de 1 ml por kg de peso corporal.

A administração deve ser iniciada no dia do transplante. No caso de transplante de medula óssea, um início de profilaxia até 10 dias antes do transplante também pode ser considerado, particularmente em pacientes soropositivos para CMV. Um total de pelo menos 6 doses únicas em intervalos de 2 a 3 semanas deve ser administrado.

População pediátrica:

A posologia em crianças e adolescentes (0-18 anos) não é diferente da dos adultos, pois a posologia para cada indicação é dada pelo peso corporal e ajustada ao resultado clínico das condições acima mencionadas.

Comprometimento hepático

Não há evidência disponível que exija um ajuste de dose.

Insuficiência renal

Não há ajuste de dose a menos que clinicamente justificado, consulte a seção 4.4.

Idosos

Não há ajuste de dose a menos que clinicamente justificado, consulte a seção 4.4.

Modo de usar

Megalotect[®] deve ser administrado por via intravenosa, com uma taxa inicial de 0,08 mL/kg de peso corporal/hora por 10 minutos. Se bem tolerado, a taxa de administração pode ser aumentada gradualmente, até um valor máximo de 0,8 mL/kg de peso corporal/hora, até o fim da infusão.

Instruções para manuseio e descarte

O produto deve ser aquecido até temperatura ambiente ou corporal antes do uso.

Os produtos devem ser inspecionados visualmente por questão e descoloração antes da administração. A solução deve estar límpida ou levemente opalescente e incolor ou amarela pálida. Soluções turvas ou com depósitos não devem ser usadas. Utilizar o produto imediatamente após a abertura do frasco, qualquer solução remanescente deve ser descartada de acordo com a legislação local.

Não use Megalotect[®] após a data de vencimento o qual está impressa no rótulo e cartucho.

Incompatibilidades

Na ausência de estudo de incompatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Com imunoglobulinas humanas normais, foram observadas as seguintes reações adversas: Reações adversas tais como calafrios, dores de cabeça, tonturas, febre, vômitos, reações alérgicas, náuseas, artralgia, tensão arterial baixa e dor lombar moderada podem ocorrer ocasionalmente.

Raramente, as imunoglobulinas normais humanas podem causar uma queda súbita da pressão arterial e, em casos isolados, choque anafilático, mesmo quando o paciente não apresenta hipersensibilidade à administração anterior.

Casos de meningite asséptica reversível e raros casos de reações cutâneas transitórias foram observados com imunoglobulina humana normal. Reações hemolíticas reversíveis foram observadas em pacientes, especialmente aqueles com grupos sanguíneos A, B e AB. Raramente, anemia hemolítica necessitando de transfusão se desenvolveu após tratamento com altas doses de imunoglobulina humana (vide “Advertências e precauções”).

Casos de Lesão Pulmonar Aguda Relacionada à Transfusão (TRALI).

O aumento da taxa de creatinina no soro e/ou falência renal aguda foram observados.

Muito raramente: reações tromboembólicas, tais como infarto do miocárdio, derrame cerebral, embolia pulmonar e trombose venosa profunda.

Para informações de segurança com relação a agentes infecciosos, veja item “Advertências e Precauções”.

Reações adversas podem ocorrer com maior frequência:

- Em pacientes que recebem imunoglobulina humana pela primeira vez ou, em casos raros, quando há troca do produto de imunoglobulina humana ou quando há um longo intervalo desde a infusão anterior;
- Em pacientes com uma infecção não tratada ou inflamação crônica subjacente.

Lista tabulada de reações adversas

A tabela apresentada a seguir está de acordo com a classificação do sistema MedDRA de classificações órgãos (SOC) e Nível do termo preferido (PT).

As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$); desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Reações adversas de ensaios clínicos:

No programa de ensaios clínicos (3 ensaios clínicos, dose única) realizado com preparações de CMVIG envolvendo 33 doentes no total, não foram identificadas reações adversas ao fármaco relacionadas com o Megalotect.

Reações adversas da experiência pós-comercialização (frequências desconhecidas - não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis):

Classe de Sistema de Órgãos MedDRA	Reações adversas
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Anemia hemolítica
Distúrbios no sistema imunológico	Choque anafilático, reações anafiláticas, hipersensibilidade, reações alérgicas*
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça
Problemas gastrointestinais	Vômito
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Reações cutâneas
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia
Distúrbios renais e urinários	Insuficiência renal aguda; aumento no nível de creatinina sérica
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Calafrios, pirexia

*Como por exemplo, erupção medicamentosa, eritema, erupção cutânea, sensação de calor, calafrios, prurido, dispneia.

População pediátrica

As frequência, tipo e gravidade das reações adversas na população pediátrica devem ser as mesmas que em adultos.

Relato de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante. Permite uma monitorização contínua da relação benefício/ risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação. Isto inclui quaisquer reações adversas não listadas nesta bula.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/notivisa/index.htm.

10. SUPERDOSE

A superdose pode levar ao aumento do volume do fluido e hiperviscosidade, particularmente em pacientes de risco, incluindo os pacientes idosos ou pacientes com insuficiência cardíaca ou renal.

População pediátrica

Na população de risco pediátrica, por exemplo com insuficiência cardíaca ou renal, a superdose pode levar ao aumento do volume do fluido e hiperviscosidade assim como com qualquer outra imunoglobulina intravenosa.

Em caso de intoxicação ligue para 0800-7226001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.3641.0023.001-7 – 10ml

Registro: 1.3641.0023.002-5 – 50ml

Responsável Técnico: Luiz C. de Almeida Neto – CRF/PR: 12968

Produzido por:

Biotest AG

D-63303 Dreieich

Alemanha

Importado e Registrado por:

Grifols Brasil Ltda.

Rua Visconde de Nacar, nº 1160, Centro,

CEP: 80.410-201, Curitiba, PR. Brasil,

11º andar, unidade 1102.

CNPJ: 02513899/0001-71

SAC 0800 709 2444

VENDA SOB PRESCRIÇÃO .

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 12/06/2025



Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/06/2025	0794248250	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	16/11/2021	4532476210	10370 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento Individual	27/02/2025	Versão inicial	VP/ VPS	50 MG/ML C/10ML 50 MG/ML C/50ML
		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/06/2025	0794268251	12268 - Notificação da alteração de rotulagem - Adequação à RDC nº 768/2022	12/06/2025	Harmonização de textos em conformidade com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 768 de 12 de dezembro de 2022.	VP/ VPS	50 MG/ML C/10ML 50 MG/ML C/50ML