

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cytotect CP Biotest 100 U/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Imunoglobulină umană anti-citomegalovirus (Ig anti-CMV)

Un ml conține:

Proteină plasmatică umană..... 50 mg (din care cel puțin 96 % este imunoglobulină G),
cu un conținut de anticorpi anti-citomegalovirus (CMV) de 100 U*

* Unități de preparat de referință al Institutului Paul-Ehrlich

Un flacon de 10 ml conține: 500 mg proteină plasmatică umană (din care cel puțin 96 % este imunoglobulină G), cu un conținut de anticorpi anti-citomegalovirus (CMV) de 1 000 U.

Un flacon de 50 ml conține: 2500 mg proteină plasmatică umană (din care cel puțin 96 % este imunoglobulină G), cu un conținut de anticorpi anti-citomegalovirus (CMV) de 5 000 U.

Distribuția pe subclase de IgG (valori aproximative):

IgG1 65 %

IgG2 30 %

IgG3 3 %

IgG4 2 %

Conținutul de imunoglobulină A (IgA) este limitat la $\leq 2\ 000$ micrograme/ml.

Produs din plasmă de donatori umani.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă

Soluție limpede sau ușor opalescentă și incoloră sau ușor gălbuie, cu un pH de 5,0 – 5,6 și o osmolalitate de 250 – 350 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Profilaxia manifestărilor clinice ale infecției cu citomegalovirus la pacienți cărora li se administrează tratament imunosupresor, în special primitori de transplant.

Pentru profilaxia împotriva infecției cu CMV trebuie avută în vedere administrarea concomitentă a medicamentelor virostatice adecvate.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza unică este de 1 ml per kg greutate corporală.

Administrarea trebuie începută în ziua transplantului. În caz de transplant de măduvă osoasă se va avea de asemenea în vedere o începere a profilaxiei cu cel mult 10 zile înainte de transplant, în special la pacienții seropozitivi pentru CMV. Trebuie administrat un număr total de cel puțin 6 doze unice la intervale de 2 – 3 săptămâni.

Copii și adolescenți

Doza la copii și adolescenți (0 – 18 ani) nu este diferită de cea de la adulți, având în vedere faptul că doza pentru fiecare indicație este stabilită în funcție de greutatea corporală și ajustată pe baza rezultatului clinic al bolilor menționate mai sus.

Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile dovezi cu privire la necesitatea ajustării dozei.

Insuficiență renală

Nicio ajustare a dozei, cu excepția cazului în care aceasta este justificată clinic, vezi pct. 4.4.

Vârstnici

Nicio ajustare a dozei, cu excepția cazului în care aceasta este justificată clinic, vezi pct. 4.4.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă

Cytotect CP Biotest trebuie administrat prin perfuzie intravenoasă cu o viteză inițială de 0,08 ml/kg greutate corporală și oră timp de 10 minute. Vezi pct. 4.4. În caz de reacție adversă, trebuie redusă frecvența administrării sau perfuzia trebuie oprită. Dacă este bine tolerată, frecvența administrării poate fi crescută în mod gradual până la cel mult 0,8 ml/kg greutate corporală și oră pentru restul perfuziei.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă (imunoglobulină umană anti-citomegalovirus) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienți cu deficit selectiv de IgA care au dezvoltat anticorpi anti-IgA, deoarece administrarea unui medicament care conține IgA poate duce la anafilaxie.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Precauții privind utilizarea

Complicațiile posibile pot fi deseori evitate dacă există siguranța că pacienții:

- nu sunt sensibili la imunoglobulină umană prin injectarea inițială lentă a medicamentului (0,08 ml/kg/corp greutate corporală/oră),
- sunt monitorizați cu atenție în vederea apariției oricăror simptome pe perioada perfuziei. În mod special, pacienții cărora nu li s-a administrat niciodată imunoglobulină umană, pacienții care au trecut de la un medicament pe bază de imunoglobulină umană cu administrare intravenoasă (i.v.) sau atunci când a existat un interval de timp prelungit de la perfuzia precedentă trebuie monitorizați în spital în

timpul primei perfuzii și în prima oră după prima perfuzie, în scopul identificării reacțiilor adverse potențiale. Toți ceilalți pacienți trebuie observați timp de cel puțin 20 minute după administrare.

La toți pacienții, administrarea de Ig i.v. necesită:

- hidratare adecvată înainte de începerea perfuziei cu Ig i.v.,
- monitorizarea debitului urinar,
- monitorizarea concentrațiilor serice de creatinină,
- evitarea administrării concomitente a diureticelor de ansă (vezi pct. 4.5)

În caz de reacție adversă, trebuie redusă frecvența administrării sau perfuzia trebuie oprită. Tratamentul necesar depinde de natura și severitatea reacției adverse.

Reacție legată de perfuzie

Anumite reacții adverse (de exemplu cefalee, hiperemie facială, frisoane, mialgie, wheezing, tahicardie, durere lombară joasă, greață și hipotensiune arterială) pot fi legate de viteza perfuziei. Trebuie respectată cu strictețe viteza recomandată a perfuziei, specificată la pct. 4.2. Pacienții trebuie monitorizați strict și observați cu atenție pentru orice simptome apărute în timpul administrării perfuziei.

Reacțiile adverse pot apărea mai frecvent

- la pacienții cărora li se administrează imunoglobulină umană pentru prima dată sau, în cazuri rare, când se schimbă medicamentul pe bază de imunoglobulină umană sau când a existat un interval de timp lung de la perfuzia precedentă
- la pacienții cu infecție netratată sau cu inflamație cronică subiacentă

Hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate sunt rare.

Anafilaxia se poate dezvolta la pacienți

- cu IgA nedetectabile, care prezintă anticorpi anti-IgA
- care au tolerat tratamente precedente cu imunoglobulină umană

În caz de șoc, trebuie aplicat tratamentul medical standard pentru șoc.

Tromboembolism

Există dovezi clinice ale unei asocieri între administrarea Ig i.v. și evenimente tromboembolice cum sunt infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral (inclusiv accident vascular cerebral), embolia pulmonară și trombozele venoase profunde, care se presupune că sunt corelate cu o creștere relativă a vâscozității sângelui prin afluxul crescut de imunoglobuline la pacienții cu risc. Se recomandă prudență când se prescriu și se administrează perfuzii cu Ig i.v. la pacienții obezi și la pacienții cu factori de risc preexistenți pentru evenimente trombotice (cum sunt vârsta înaintată, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și antecedente de boli vasculare sau episoade trombotice, pacienți cu tulburări trombofilice dobândite sau moștenite, pacienții cu perioade prelungite de imobilizare, pacienți cu hipovolemie severă, pacienți cu boli care cresc vâscozitatea sângelui).

La pacienții cu risc de reacții adverse tromboembolice, medicamentele pe bază de Ig i.v. trebuie administrate la viteza minimă de perfuzie și în cea mai mică doză posibilă.

Insuficiență renală acută

Au fost raportate cazuri de insuficiență renală acută la pacienții cărora li se administrează tratament cu Ig i.v. În majoritatea cazurilor au fost identificați factori de risc cum sunt insuficiență renală preexistentă, diabet zaharat, hipovolemie, greutate corporală excesivă, administrarea concomitentă de medicamente nefrotoxice sau vârsta peste 65 de ani.

Parametrii renali trebuie evaluați înainte de efectuarea perfuziei cu Ig i.v., în special la pacienții despre care se consideră că prezintă un risc potențial crescut de dezvoltare a insuficienței renale acute și din

nou la intervale adecvate. La pacienții cu risc de insuficiență renală acută, produsele care conțin Ig i.v. trebuie administrate la viteza minimă de perfuzie și în cea mai mică doză posibilă.

În caz de insuficiență renală trebuie avută în vedere întreruperea administrării Ig i.v.

În timp ce raportările de disfuncție renală și insuficiență renală acută au fost asociate cu administrarea unor numeroase medicamente autorizate pe bază de Ig i.v. conținând diverși excipienți cum sunt zahăr, glucoză și maltoză, cele care conțineau zahăr ca stabilizator au reprezentat o cotă disproporționată din numărul total. La pacienții cu risc, trebuie luată în considerare administrarea medicamentelor pe bază de Ig i.v. care nu conțin zahăr. Cytotect CP Biotest nu conține zahăr, glucoză și maltoză.

Sindromul de meningită aseptică (SMA)

A fost raportată apariția sindromului de meningită aseptică în asociere cu tratamentul cu Ig i.v. Sindromul se manifestă de obicei în interval de câteva ore până la 2 zile după tratamentul cu Ig i.v. Analizele de laborator privind lichidul cefalorahidian sunt frecvent pozitive cu pleocitoză până la câteva mii de celule per mm³, predominant din seriile granulocitare, și niveluri crescute de proteine până la câteva sute mg/dl. SMA poate apărea mai frecvent în asociere cu tratamentul cu Ig i.v. în doze crescute (2 g/kg).

Pacienților care prezintă astfel de semne și simptome trebuie să li se efectueze un examen neurologic complet, inclusiv analize de laborator ale LCR, pentru excluderea altor cauze de meningită.

Întreruperea tratamentului cu Ig i.v. a determinat remisia SMA în decurs de câteva zile, fără sechele.

Anemie hemolitică

Medicamentele pe bază de Ig i.v. pot conține anticorpi de grup sanguin care pot acționa ca hemolizine și induce acoperirea *in vivo* a eritrocitelor cu imunoglobuline, ceea ce determină o reacție antiglobulinică directă pozitivă (testul Coombs) și, rareori, hemoliză. În urma tratamentului cu Ig i.v. se poate dezvolta anemie hemolitică ca urmare a sechestrării crescute de hematii (H). Persoanele cărora li se administrează Ig i.v. trebuie monitorizate în vederea semnelor și simptomelor de hemoliză. (Vezi pct 4.8.)

Neutropenie/Leucopenie

După tratamentul cu Ig i.v. a fost raportată o scădere tranzitorie a numărului de neutrofile și/sau episoade de neutropenie, uneori severe. Acest lucru se întâmplă de obicei în decurs de ore sau zile după administrarea de Ig i.v. și se rezolvă spontan în decurs de 7-14 zile.

Leziune pulmonară acută legată de transfuzie (LPALT)

La pacienții cărora li se administrează Ig i.v., au existat raportări cu privire la edemul pulmonar acut necardiogen [Leziune pulmonară acută legată de transfuzie (LPALT)]. LPALT se caracterizează prin hipoxie severă, dispnee, tahipnee, cianoză, febră și hipotensiune arterială. Simptomele de LPALT se dezvoltă de obicei în timpul transfuziei sau în interval de 6 ore de la transfuzie, cel mai frecvent în decurs de 1-2 ore. Prin urmare, persoanele cărora li se administrează Ig i.v. trebuie monitorizate iar perfuzia cu Ig iv. trebuie oprită imediat în caz de reacții adverse pulmonare. LPALT este o boală cu risc letal potențial care necesită tratament imediat în unitatea de terapie intensivă.

Interferența cu testarea serologică

După administrarea imunoglobulinelor, creșterea tranzitorie a concentrațiilor diferiților anticorpi transferați în mod pasiv în sângele pacientului poate determina rezultate fals pozitive la testarea serologică.

Transmiterea pasivă a anticorpilor la antigenele eritrocitare, de exemplu A, B, D, poate interfera cu unele teste serologice pentru anticorpii eritrocitari, de exemplu cu testul antiglobulinic direct (DAT, testul Coombs direct).

Agenti transmisibili

Măsurile standard de prevenire a infecțiilor rezultate din utilizarea medicamentelor preparate din sânge sau plasmă umană includ selecția donatorilor, screening-ul donărilor individuale și al rezervelor de plasmă, în vederea identificării markerilor specifici de infecție și includerii etapelor eficace de producere pentru inactivarea/eliminarea virusurilor. Cu toate acestea, când se administrează medicamente din sânge sau plasmă umană, nu se poate exclude complet posibilitatea transmiterii agenților infecțioși. Acest aspect este de asemenea valabil în cazul virusurilor sau al altor agenți patogeni necunoscuți sau nou-apăruți.

Măsurile luate sunt considerate eficace pentru virusuri încapsulate, cum sunt virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC) și pentru virusul neîncapsulat al hepatitei A (VHA). Măsurile întreprinse pot avea valoare limitată împotriva virusurilor neîncapsulate, cum este parvovirusul B19.

Există o experiență clinică convingătoare privind absența transmiterii virusului hepatitei A sau parvovirusului B19 în cazul administrării imunoglobulinelor; de asemenea, conținutul în anticorpi se consideră a avea o contribuție importantă la siguranța virală.

Copii și adolescenți

Atenționările și precauțiile speciale pentru utilizare menționate pentru adulți trebuie avute de asemenea în vedere pentru copii și adolescenți.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Vaccinuri cu virusuri vii atenuate

Administrarea de imunoglobuline poate afecta, pe o perioadă de cel puțin 6 săptămâni și până la 3 luni, eficacitatea vaccinurilor cu virusuri vii atenuate cum sunt rujeola, rubeola, oreionul și varicela. După administrarea Cytotect CP Biotest, trebuie lăsat un interval de 3 luni înaintea administrării vaccinurilor cu virusuri vii atenuate. În cazul rujeolei, această afectare poate persista până la 1 an. Prin urmare, pacienților cărora li se administrează vaccinul anti-rujeolic trebuie să li se verifice titrul de anticorpi.

Diuretice de ansă

Evitarea administrării concomitente a diureticelor de ansă.

Copii și adolescenți

Se anticipează că aceeași interacțiune menționată pentru adulți poate apărea de asemenea la copii și adolescenți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

În studiile clinice controlate nu s-a stabilit siguranța utilizării acestui medicament în timpul sarcinii la om și prin urmare trebuie administrat numai cu prudență la femeile gravide sau mame care alăptează.

S-a demonstrat că produsele pe bază de Ig i.v. traversează placenta, în special în cel de-al treilea trimestru. În plus, experiența clinică cu imunoglobuline confirmată de datele cu privire la

administrarea Ig anti-CMV sugerează faptul că nu sunt așteptate efecte nocive asupra evoluției sarcinii, sau asupra fătului și nou-născutului.

Alăptarea

Imunoglobulinele sunt eliminate în lapte la om. Nu se anticipează efecte negative asupra nou-născuților/sugarilor alăptați la sân.

Fertilitatea

Experiența clinică cu imunoglobuline sugerează că nu se anticipează efecte nocive asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Cytotect CP Biotest poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și folosi utilaje. Pacienții care prezintă reacții adverse în timpul tratamentului trebuie să aștepte rezolvarea acestora înainte de a conduce vehicule sau folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse provocate de imunoglobulinele normale umane (în ordinea descrescătoare a frecvenței) cuprind (vezi și pct. 4.4):

- frisoane, cefalee, amețeli, febră, vărsături, reacții alergice, greață, artralgie, hipotensiune arterială și durere lombară joasă moderată
- reacții hemolitice reversibile; în special la acei pacienți cu grupele sanguine A, B și AB și (rareori) anemie hemolitică care necesită transfuzie
- (rareori) o scădere bruscă a tensiunii arteriale și, în cazuri izolate, șoc anafilactic, chiar și atunci când pacientul nu a prezentat hipersensibilitate la administrarea precedentă
- (rareori) reacții cutanate tranzitorii (inclusiv lupus eritematos cutanat - cu frecvență necunoscută)
- (foarte rar) reacții tromboembolice cum sunt infarct miocardic, accident vascular cerebral, embolie pulmonară, tromboze venoase profunde
- cazuri de meningită aseptică reversibilă
- cazuri de hipercreatinemie și/sau dezvoltare a insuficienței renale acute
- cazuri de leziune pulmonară acută legată de perfuzie (LPALP)

Pentru informații privind siguranța agenților infecțioși transmisibili, vezi pct. 4.4.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul de mai jos este conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO) și termenului preferat (TP).

Frecvența a fost evaluată utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacțiile adverse din studiile clinice:

În cadrul programului de studii clinice (3 studii clinice, doză unică) efectuate cu medicamente pe bază de Ig anti-CMV Biotest, care au inclus un număr total de 33 pacienți, nu au fost identificate reacții adverse la medicament corelate cu medicamentele pe bază de Ig anti-CMV Biotest.

Reacțiile adverse din experiența după punerea medicamentului pe piață (cu frecvență necunoscută - care nu poate fi estimată din datele disponibile):

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar	Șoc anafilactic, reacție anafilactică, reacție anafilactoidă, hipersensibilitate
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, amețeli
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupții cutanate tranzitorii, erupții provocate de medicament, prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Insuficiență renală acută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frisoane, pirexie, fatigabilitate
Investigații diagnostice	Hipercreatininemie

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Supradozajul poate duce la supraîncărcare lichidiană și hipervâscozitate, în special la pacienții cu risc, inclusiv pacienți vârstnici sau pacienți cu insuficiență cardiacă sau renală (vezi pct. 4.4).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: seruri imune și imunoglobuline, imunoglobuline specifice, codul ATC: J06BB09.

Cytotect CP Biotest este un medicament pe bază de imunoglobuline din plasma donatorilor cu titru de anticorpi anti-CMV crescut. Are un titru definit și crescut de anticorpi cu aviditate anti-CMV crescută. De asemenea conține anticorpi IgG împotriva altor antigene reprezentative pentru numărul crescut de persoane normale care au contribuit la rezervele de plasmă din care este derivat produsul. Are o distribuție a subclaselor de IgG strict proporțională cu cea din plasma umană nativă.

Mecanism de acțiune

Cytotect CP Biotest este un medicament pe bază de imunoglobuline policlonale CMV-specifice care se leagă de antigenele de suprafață neutralizând astfel potențialul CMV de penetrare în celulele gazdă și prezentând particulele de CMV pentru fagocitoză. De asemenea, anticorpii Cytotect CP Biotest modulează și interacționează cu celulele imunitare (celule dendritice, monocite, celule B și T) exercitând un echilibru imunologic pozitiv pe lângă inhibarea virostatică a replicării CMV.

Efecte farmacodinamice

Modul principal de acțiune al Cytotect CP Biotest este legarea de virusul circulant. Acești anticorpi CMV-specifiți blochează infecția unor tipuri diferite de celule, inclusiv toate genotipurile CMV și variantele de virus rezistente la virostatice. În plus, Cytotect CP Biotest poate activa celulele imunitare CMV-reactive pentru obținerea unor răspunsuri imunitare CMV-specifice de lungă durată. De asemenea prezintă proprietăți imunomodulatoare suplimentare independente de CMV, care au fost implicate în reducerea reacției de organ.

Eficacitatea și siguranța clinică

Eficacitatea clinică a Ig anti-CMV a fost investigată în diferite situații, inclusiv la pacienți cărora li s-au administrat transplanturi de organe solide și celule stem. În transplantul renal, Ig anti-CMV a redus incidența infecției cu CMV de la 41,7 % (grupul de control) la 21,1 % (grupul cu Cytotect). Alte exemple includ transplantul pulmonar, în care incidența bolii provocate de CMV a fost redusă de la 43,3 % (grupul de control) la 13,2 % (grupul cu Cytotect) și transplantul de măduvă osoasă, în care incidența pneumonitei interstițiale a fost redusă de la 26,1 % la 3,8 %.

Transplantul renal

Un studiu prospectiv, randomizat, controlat a investigat eficacitatea profilaxiei cu hiperimmunoglobuline pentru infecția cu CMV la pacienții cu transplant renal. Au fost înrolați 74 pacienți cărora li s-a administrat un rinichi de la cadavru pentru prima dată. Perioada medie de urmărire a fost de 45 luni. Pacienților li s-a administrat un regim imunosupresor care a constatat în administrarea de metilprednisolon și ciclosporină A. În grupul de tratament, 38 de pacienți au primit o doză de Cytotect de 2 ml/kg i.v. imediat înaintea transplantului și apoi în zilele 1, 2, 4, 18, 32, 46, 60, 74 și 88 după transplant. Grupul de control a cuprins 36 pacienți cărora nu li s-a administrat Cytotect. În grupul de tratament, în total 8/38 pacienți (21,1 %) au dezvoltat infecție cu CMV și 5/38 pacienți (13,2 %) au dezvoltat boală provocată de CMV, în timp ce în grupul de control, 15/36 pacienți (41,7 %) au dezvoltat infecție cu CMV și 6/36 pacienți (16,7 %) au dezvoltat boală provocată de CMV.

Copii și adolescenți

Un studiu retrospectiv a investigat eficacitatea și siguranța aciclovirului în asociere cu profilaxia cu Cytotect și tratamentul precoce cu ganciclovir la pacienți copii și adolescenți cu transplant renal și risc crescut de infecție cu CMV (79 pacienți cu vârsta medie $14,1 \pm 4,9$ ani, interval 2,5 – 20). Perioada minimă de urmărire a fost de 12 luni. Regimul imunosupresor a inclus ciclosporină A și steroizi, la care s-a adăugat azatioprină la 4 pacienți care au primit un rinichi de la donator viu. Episoadele de rejecție acută au fost tratate prin administrare i.v. intermitentă de metilprednisolon. La 39 pacienți R- s-a administrat Cytotect 150 mg/kg în prima zi după intervenția chirurgicală, 100 mg/kg în zilele 15 și 30 și 50 mg/kg în zilele 45, 60 și 120 după transplant și administrarea orală de acyclovir. Un număr de 40 pacienți R+ au primit numai aciclovir oral în același dozaj ca și pacienții R-. În prezența infecției cu CMV, s-a administrat ganciclovir 10 mg/kg greutate corporală per zi i.v. timp de cel puțin 2 săptămâni, sau până la obținerea antigenemiei negative. În grupul R- la care s-a administrat tratament cu Cytotect, din 33 primitori CMV-seronegativi (R-) cărora li s-a administrat grefa de la un donator CMV-seropozitiv (D+), 18 (54,5 %) au dezvoltat infecție cu CMV iar 6 primitori CMV-seronegativi (R-) cărora li s-a administrat grefa de la un donator CMV-negativ, nu au dezvoltat nicio infecție. În grupul R+ care a primit numai acyclovir, din 28 CMV R+, care au primit o greafă de la un CMV D+, 11 (39,3 %) au dezvoltat infecție cu CMV iar din 12 R+, care au primit o greafă de la un donator CMV D- donor, un primitor a dezvoltat infecție cu CMV (8,3 %).

Transplant cardiac

Un studiu retrospectiv, comparativ, în regim deschis, a investigat profilaxia combinată cu Cytotect și ganciclovir comparativ cu Cytotect în monoterapie la 207 primitori adulți de transplant cardiac cu risc crescut (vârsta medie 52,2 ani) care au primit alogrefă de la donatori seropozitivi (D+/R-). Toți pacienții au primit globulină policlonală antitimocitară de iepure ca tratament de inducție. S-au utilizat ciclosporină A, azatioprină și prednison ca tratament imunosupresor de întreținere. Episoadele de rejecție acută de alogrefă au fost tratate cu un bolus zilnic de prednison timp de 3 zile consecutive. În grupul A 96 de pacienți au primit Cytotect în monoterapie iar în grupul B 111 pacienți au primit Cytotect și ganciclovir. S-a administrat Cytotect 100 mg/kg i.v. înainte de transplant și în zilele postoperatorii 1, 7, 14, 21 și 28. Pacienții cu boală cu CMV au fost tratați cu ganciclovir timp de 21 de zile în asociere cu o reducere a tratamentului imunosupresor. În plus s-a administrat Cytotect la intervale săptămânale. În grupul A 53,1 % au dezvoltat infecție cu CMV și 32,3 % (31/96 pacienți) au dezvoltat boală provocată de CMV. În grupul B 65,8 % au dezvoltat infecție cu CMV și 11,7 % (13/111 pacienți) au dezvoltat boală provocată de CMV. Patru decese asociate cu CMV au fost observate în grupul A; 3 pacienți au decedat de septicemie severă cu CMV și 1 pacient a decedat de encefalită cu CMV. Nu au fost observate decese asociate cu CMV în grupul B, ceea ce reflectă un

beneficiu semnificativ statistic al profilaxiei asociate cu Cytotect și ganciclovir comparativ cu Cytotect în monoterapie ($P = 0.0326$).

Un studiu în regim deschis, cu un centru unic, a investigat imunizarea pasivă împotriva CMV la primitorii adulți de alogrefă (146 pacienți cărora li s-a efectuat transplant cardiac între 1984 și 1991, cu vârsta mediană de 47 ani). Perioada de urmărire a fost cuprinsă între 13 și 73 luni (mediană de 43 luni). Imunosupresia de întreținere a constat în ciclosporină A și prednison. Azatioprina a fost adăugată la acest regim terapeutic la 11 pacienți ca urmare a rejecției recurente în cadrul primului an. În grupul de tratament 65 pacienți CMV (R-) au primit Cytotect 150 mg/kg în timpul intervenției chirurgicale și Cytotect 100 mg/kg în zilele 2, 7, 14, 28, 42, 56 și 72 după transplant, în timp ce grupul de control a cuprins 81 pacienți CMV (R+) cărora nu li s-a administrat profilaxie împotriva infecției cu CMV. În grupul de tratament 21/65 (R-) pacienți (32,3 %) au dezvoltat infecție cu CMV și 11/65 (R-) pacienți (16,9 %) au dezvoltat boală provocată de CMV. În grupul de control 40/81 (R+) pacienți (49,4 %) au dezvoltat infecție cu CMV și 10/81 (R+) pacienți (12,3 %) au dezvoltat boală provocată de CMV.

Transplant pulmonar

Un studiu retrospectiv cu centru unic, a investigat imunoglobulinele anti-CMV pentru profilaxia și tratamentul infecției cu CMV (au fost analizați 156 pacienți adulți cărora li s-a efectuat un transplant pulmonar între 2007 și 2011 cu vârsta medie de 52 ani (interval 17-67 ani)). Durata mediană de urmărire a fost de 19,2 luni. Toți pacienții au primit tratament de inducție cu basiliximab și imunosupresie triplă (tacrolimus, mofetil de micofenolat, metilprednisolon urmat de prednisolon). Tratamentul cu ganciclovir i.v. a fost început la toți pacienții cu risc (D+/R- sau R+) în timpul primei săptămâni post-transplant. În grupul de tratament la 23 pacienți D+/R- s-a administrat Cytotect 2 ml/kg în zilele 1, 4, 8, 15, și 30 post-transplant, apoi lunar pentru un alt an și valganciclovir timp de 6 luni. În grupul de control, la 133 pacienți R+ s-a administrat valganciclovir timp de 3 luni. În grupul de tratament, 14/23 pacienți (D+/R-) (61 %) au dezvoltat infecție cu CMV și 4/23 pacienți (D+/R-) (17,4 %) au avut boală provocată de CMV, în timp ce în grupul de control 46/133 pacienți (R+) (35 %) au dezvoltat infecție cu CMV și 6/133 (R+) pacienți (4 %) au dezvoltat boală provocată de CMV. Mortalitatea a apărut la 4/23 pacienți (D+R-) (17,4 %) în grupul de tratament și 40/133 pacienți (R+) (30 %) în grupul de control.

Un studiu comparativ retrospectiv a investigat profilaxia combinată anti-CMV după transplantul pulmonar la 68 pacienți adulți cu transplant pulmonar (vârsta medie 55,8 ani în grupul de tratament și 49,2 ani în grupul de control) cu alogrefă CMV seropozitivă. Perioada de urmărire mediană a fost de 16,5 luni în grupul de control (5,3 – 69,5 luni) și 23,8 luni în grupul de studiu (11,9 – 35 luni). În grupul de control, la 30 pacienți (cu un transplant efectuat între 1994 și 2000) s-a administrat ganciclovir în monoterapie în primele 3 luni post-operatorii, în grupul de tratament la 38 pacienți (cu un transplant efectuat între 2000 și 2004) s-a administrat tratament suplimentar cu Cytotect 1 ml/kg în 7 doze în prima lună post-transplant.

Tabelul 1: rezultatele studiului

	Grupul de tratament (ganciclovir + Cytotect) (N = 38)	Grupul de control (ganciclovir în monoterapie) (N = 30)
Supraviețuirea la 1 an	81,6 %	63,3 %
Supraviețuirea la 3 ani	71,5 %	40 %
Absența simptomelor timp de 1 an până la reactivarea CMV sau o nouă infecție	71,5 %	51,1 %
Absența simptomelor timp de 3 ani până la reactivarea CMV sau o nouă infecție	66,4 %	30 %
Dezvoltarea bolii provocate de CMV în timpul perioadei de urmărire	13,2 %	43,3 %
Dezvoltarea pneumonitei cu CMV	13,2 %	33,3 %
Apariția sindromului CMV	0 %	10 %
Absența sindromului de bronșiolită obliterantă (SBO) timp de 1 an	91,0 %	69,7 %
Absența SBO timp de 3 ani	82 %	54,3 %
Deces corelat cu CMV	0 %	16,7 %

Transplant de măduvă osoasă (TMO)

Un studiu comparativ randomizat a investigat utilizarea intravenoasă a hiperimunoglobulinei în prevenirea infecției cu CMV la 49 pacienți adulți cu leucemie cărora li s-a administrat TMO alogenic de la frați sau surori HLA-compatibili (vârsta medie 22 ani (Cytotect) și 22,5 ani (control)). Perioada de urmărire a fost de 110 zile. Toți pacienții au fost supuși tratamentului cu ciclofosamidă și iradierii totale a corpului. În grupul de tratament, la 26 pacienți s-a administrat Cytotect 1 ml/kg, în grupul de control la 23 pacienți s-a administrat imunoglobulină normală 2 ml/kg în ziua -7, și în zilele 13, 33, 73 și 93 după TMO. În primele 110 zile după TMO, 1/26 pacienți (4 %) au dezvoltat pneumonită interstițială legată de CMV în grupul de tratament și 6/23 pacienți (26 %) în grupul de control. Doi pacienți în grupul tratat cu Cytotect au dezvoltat pneumonită interstițială legată de CMV după oprirea tratamentului (zilele 143 și 153).

Un studiu în regim deschis, necomparativ a investigat reducerea bolii CMV prin profilaxia cu hiperimunoglobulină anti-CMV în asociere cu acyclovir pe cale orală la 93 adulți care au primit TMO (vârsta mediană 22 ani, interval 1-49 ani). S-a raportat BGcG (boala grefă contra gazdă) acută la 43 (48,3 %) (gradul < II), 18 (20,2 %) (gradul II) și 28 (34,3 %) (gradul III-IV) pacienți. Iradierea totală a corpului a fost aplicată în schemă fracționată în zilele -3 și -1. Cytotect 100 mg/kg a fost administrat de două ori înainte de TMO și apoi la interval de trei săptămâni până în ziua 100 post TMO. 11/93 pacienți (11,8 %) au prezentat dovezi ale infecției cu CMV; dintre aceștia, 6 pacienți au dezvoltat infecție cu CMV în perioada în care au primit profilaxie cu hiperimunoglobulină anti-CMV și la 5 pacienți virusul s-a reactivat după oprirea administrării Cytotect. Dintre pacienții care au dezvoltat BGcG severă, 10/38 pacienți (26,2 %) au dezvoltat infecție cu CMV, spre deosebire de numai 1/55 pacienți (1,8 %) care au prezentat BGcG ușoară.

Rezultatele meta-analizelor

Meta-analizele datelor din literatură cu privire la eficacitatea clinică au fost efectuate pentru a analiza toate datele publicate cu Cytotect în profilaxie pentru indicația aprobată, independent de design-ul studiului acestora. Rata infecției cu CMV a fost determinată ca parametru analizat pentru criteriul final de eficacitate principal. O meta-analiză acoperă toate studiile independent de tipul de transplant și una acoperă numai transplantele cu organe solide (transplantul de măduvă osoasă/leucemie nu este inclus); rezultatele sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2: Rezultatele meta-analizelor:

	Cytotect n/N % Î 95 % Clopper-Pearson	Grup de control: n/N % Î 95 % Clopper-Pearson
Meta-analiză (toate indicațiile)	422/1137 37,1 % 34,3 % – 40,0 %	286/637 44,9 % 41,0 % – 48,9 %
Test chi-pătrat bilateral: valoare p = 0,001		
Meta-analiză (transplanturi renale, cardiace și pulmonare)	390/969 40,2 % 37,1 % – 43,4 %	283/603 46,9 % 42,9 % – 51,0 %
Test chi-pătrat bilateral: valoare p = 0,009		

În ambele analize, s-a observat o reducere semnificativă a infecției cu CMV la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu Cytotect. Incluzând toate indicațiile, rata infecției cu CMV a fost redusă de la 44,9 % la pacienții din grupul de control la 37,1 % la pacienții din grupul cu Cytotect ($p = 0,001$). Luând în considerare numai transplantele renale, cardiace și pulmonare, reducerea a fost de 46,9 % până la 40,2 % la toți pacienții ($p = 0,009$).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Cytotect CP Biotest este biodisponibil în mod imediat și complet în circulația primitorului, după administrare intravenoasă. Se distribuie relativ rapid între plasmă și lichidul extravascular; după aproximativ 3-5 zile se atinge echilibrul între compartimentele intra- și extravasculare.

Cytotect CP Biotest are un timp de înjumătățire de 25 zile. Acest timp de înjumătățire poate varia de la pacient la pacient și depinde de asemenea de starea clinică.

IgG și complexe IgG sunt scindate în celulele sistemului reticuloendotelial.

5.3 Date preclinice de siguranță

Imunoglobulinele sunt constituenți normali ai organismului uman. Studiile privind toxicitatea după doze repetate și toxicitatea embriofetală sunt inaplicabile din cauza inducției și interferenței anticorpilor.

Având în vedere faptul că experiența clinică nu oferă indicii cu privire la efectele tumorigene și mutagene ale imunoglobulinelor, studiile experimentale, în special cu specii heterologe, nu sunt considerate necesare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

Lista excipienților

Glicină

Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau cu oricare alte produse pe bază de Ig i.v.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Acest medicament trebuie utilizat imediat după prima deschidere.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină. A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

10 ml sau 50 ml de soluție perfuzabilă intravenoasă gata de utilizare în flacon (sticlă de tipul II) cu dop (din bromobutil) și un capac fără filet (din aluminiu).

O cutie care conține:

1 flacon cu 10 ml (1 000 U) soluție perfuzabilă sau

1 flacon cu 50 ml (5 000 U) soluție perfuzabilă

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de utilizare, medicamentul trebuie adus la temperatura camerei sau la temperatura corpului.

Înainte de administrare, produsele trebuie examinate vizual pentru identificarea particulelor materiale și a modificărilor de culoare. Soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă și incoloră sau ușor gălbuie. A nu se utiliza soluțiile care sunt tulburi sau care prezintă depozite.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Biotest Pharma GmbH
Landsteinerstraße 5
63303 Dreieich
Germany

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15130/2023/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2023
Data reînnoirii autorizației: Septembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2023