SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Cytotect 100 U/ml infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ľudský imunoglobulín proti cytomegalovírusu (CMVIG)

Jeden ml obsahuje:
Ľudský plazmatický proteín..... 50 mg (z čoho je najmenej 96 % imunoglobulín G) s obsahom protilátok proti cytomegalovírusu (CMV) 100 U*
* Jednotky referenčného liekového prípravku Biotest

Jedna 10 ml injekčná liekovka obsahuje: 500 mg ľudského plazmatického proteínu (z čoho je najmenej 96 % imunoglobulín G) s obsahom protilátok proti CMV 1 000 U.
Jedna 50 ml injekčná liekovka obsahuje: 2 500 mg ľudského plazmatického proteínu (z čoho je najmenej 96 % imunoglobulín G) s obsahom protilátok proti CMV 5 000 U.

Rozdelenie podtried IgG (približné hodnoty):
IgG1 65 %
IgG2 30 %
IgG3 3 %
IgG4 2 %

Obsah imunoglobulínu A (IgA) je obmedzený na ≤ 2 000 mikrogramov/ml.

Vyrába sa z plazmy ľudských darcov.

Úplný zoznam pomocných látok je uvedený v časti 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok

Číry alebo mierne opalizujúci a bezfarebný až bledožltý roztok s pH 5,0 – 5,6 a osmolalitou 250 – 350 mOsmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Profylaktická liečba klinických prejavov cytomegalovírusovej infekcie u pacientov podstupujúcich imunosupresívnu liečbu, predovšetkým u pacientov po transplantácii.

Na profylaktickú liečbu CMV sa má zvážiť súbežné používanie vhodných virostatík.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie
Jedna dávka je 1 ml na kg telesnej hmotnosti.

Podávanie sa má začať v deň transplantácie. V prípade transplantácie kostnej drene sa môže začatie profylaktickej liečby zvážiť už 10 dní pred transplantáciou, predovšetkým u CMV séropozitívnych pacientov. Spolu sa má podať najmenej 6 dávok v intervaloch 2 až 3 týždne.

Pediatrická populácia
Dávkovanie u detí a dospievajúcich (0 – 18 rokov) sa nelíši od dávkovania u dospelých, keďže dávkovanie pre každú indikáciu sa určuje podľa telesnej hmotnosti a upravuje podľa klinického výsledku vyššie uvedených stavov.

Porucha funkcie pečene
Nie je k dispozícii žiadny dôkaz, ktorý by vyžadoval úpravu dávky.

Porucha funkcie obličiek
Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky, ak to nie je klinicky potrebné, pozri časť 4.4.

Starší pacienti
Nie je potrebná žiadna úprava dávky, ak to nie je klinicky potrebné, pozri časť 4.4.

Spôsob podávania
Intravenózne použitie
Cytotect sa má podávať intravenóznou infúziou so začiatočnou rýchlosťou 0,08 ml/kg telesnej hmotnosti/h počas 10 minút. Pozri časť 4.4. V prípade nežiaducich reakcií sa musí buď znížiť rýchlosť podávania alebo zastaviť podávanie infúzie. Ak to pacient dobre znáša, rýchlosť podávania sa môže postupne zvyšovať na maximálne 0,8 ml/kg telesnej hmotnosti/h počas zvyšnej doby infúzie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo (ľudský imunoglobulín proti cytomegalovírusu) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti so selektívnou deficienciou IgA, u ktorých sa vyvinuli protilátky proti IgA, pretože podávanie liekov obsahujúcich IgA môže spôsobiť anafylaktickú reakciu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť
Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Opatrenia pri používaní
Možným komplikáciám sa možno často vyhnúť, ak sa zabezpečí, že pacienti:
- nie sú citliví na ľudský imunoglobulín začiatočným pomalým podávaním lieku (0,08 ml/kg telesnej hmotnosti/h),
- sú starostlivo sledovaní na akékoľvek príznaky počas celej doby infúzie. Predovšetkým pacienti, ktorí predtým nedostávali imunoglobulín, pacienti, ktorí prešli z intravenózneho ľudského imunoglobulínového (IVIg) lieku alebo ak uplynul dlhý interval od predchádzajúcej infúzie sa majú sledovať v nemocnici počas prvej infúzie a prvej hodiny po prvej infúzii, aby sa odhalili možné nežiaduce prejavy. Všetci ostatní pacienti sa majú sledovať počas aspoň 20 minút po podaní lieku.

U všetkých pacientov sa pri podávaní IVIg vyžaduje:
- dostatočná hydratácia pred začatím infúzie IVIg,

- sledovanie vylúčeného moču,
- sledovanie hladín sérového kreatinínu,
- vyhnúť sa súbežnému používaniu slučkových diuretík (pozri časť 4.5).

V prípade nežiaducich reakcií sa musí buď znížiť rýchlosť podávania alebo zastaviť podávanie infúzie. Potrebná liečba závisí od charakteru a závažnosti nežiaducich reakcií.

Reakcie súvisiace s infúziou
Určité nežiaduce reakcie (napr. bolesť hlavy, sčervenanie, triaška, myalgia, sipot, tachykardia, bolesť krížov, nevoľnosť a hypotenzia) môžu súvisieť s rýchlosťou infúzie. Musí sa dôkladne dodržiavať odporúčaná rýchlosť infúzie uvedená v časti 4.2. Pacientov je potrebné dôkladne sledovať a starostlivo u nich pozorovať akékoľvek príznaky počas celej doby infúzie.

Nežiaduce reakcie sa môžu vyskytnúť častejšie
- u pacientov ktorí dostávajú ľudský imunoglobulín po prvýkrát alebo v zriedkavých prípadoch, ak prejdú z iného ľudského imunoglobulínového lieku alebo ak uplynul dlhý interval od predchádzajúcej infúzie,
- u pacientov s neliečenými infekciami alebo základným chronickým zápalom.

Precitlivenosť
Reakcie z precitlivenosti sú zriedkavé.

Anafylaktická reakcia sa môže vyvinúť u pacientov
- s nedetegovateľnými IgA, ktorí majú protilátky proti IgA,
- ktorí znášali predchádzajúcu liečbu ľudským imunoglobulínom.

V prípade šoku sa má aplikovať štandardná medicínska liečba šoku.

Tromboembólia
Existujú klinické dôkazy o spojitosti s podávaním IVIg a tromboembolickými príhodami ako je infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda (vrátane mŕtvice), pľúcna embólia a hlboká žilová trombóza, ktoré sa považujú za súvisiace s relatívnym zvýšením krvnej viskozity spôsobenej vysokým prílevom imunoglobulínov u rizikových pacientov. Je potrebné postupovať opatrne pri predpisovaní a podávaní infúzie IVIg obéznym pacientom a pacientom s existujúcimi rizikovými faktormi pre trombotické príhody (ako je pokročilý vek, hypertenzia, diabetes mellitus a cievne ochorenie alebo trombotické príhody v anamnéze, pacienti so získanými alebo vrodenými trombofilnými stavmi, pacienti s predĺženým obdobím imobilizácie, ťažko hypovolemickí pacienti, pacienti s ochoreniami, ktoré zvyšujú krvnú viskozitu).

U pacientov s rizikom tromboembolických nežiaducich reakcií sa majú IVIg lieky podávať s minimálnou možnou rýchlosťou infúzie a v minimálnej možnej dávke.

Akútne zlyhanie obličiek
U pacientov dostávajúcich liečbu IVIg sa hlásili prípady akútneho zlyhania obličiek. Vo väčšine prípadov boli identifikované rizikové faktory ako je existujúca obličková nedostatočnosť, diabetes mellitus, hypovolémia, nadváha, súbežné užívanie nefrotoxických liekov alebo vek nad 65 rokov.

Pred infúziou IVIg a potom vo vhodných intervaloch sa majú vyhodnocovať obličkové parametre, predovšetkým u pacientov, u ktorých sa usúdilo, že u nich existuje potenciálne zvýšené riziko rozvoja akútneho zlyhania obličiek. U pacientov s rizikom výskytu akútneho zlyhania obličiek sa majú IVIg lieky podávať s minimálnou možnou rýchlosťou infúzie a v minimálnej možnej dávke.

V prípade poruchy funkcie obličiek sa má zvážiť ukončenie liečby IVIg.

Zatiaľ čo hlásenia o dysfunkcii obličiek a akútnom zlyhaní obličiek sa spájali s používaním mnohých schválených IVIg liekov obsahujúcich rôzne zložky ako je sacharóza, glukóza a maltóza, lieky obsahujúce sacharózu ako stabilizátor tvorili neúmerný podiel celkového počtu. U rizikových pacientov sa môže zvážiť používanie liekov IVIg neobsahujúcich sacharózu. Cytotect neobsahuje sacharózu, glukózu ani maltózu.

Syndróm aseptickej meningitídy (*Aseptic Meningitis Syndrome*, AMS)
V spojení s liečbou IVIg sa hlásil výskyt syndrómu aseptickej meningitídy. Syndróm zvyčajne začína do niekoľkých hodín až 2 dní po liečbe IVIg. Vyšetrenia mozgovomiechového moku sú často pozitívne s pleocytózou až niekoľko tisíc buniek na mm^3, prevažne z granulocytovej rady, a zvýšenými hladinami proteínov až niekoľko stoviek mg/dl. AMS sa môže vyskytnúť častejšie v súvislosti s liečbou vysokou dávkou (2 g/kg) IVIg.

Pacienti, u ktorých sa vyskytnú takéto prejavy a príznaky, majú byť dôkladne neurologicky vyšetrení vrátane vyšetrenia mozgovomiechového moku na vylúčenie iných príčin meningitídy.

Ukončenie liečby IVIg viedlo k remisii AMS do niekoľkých dní a bez následkov.

Hemolytická anémia
Lieky IVIg môžu obsahovať protilátky krvných skupín, ktoré môžu pôsobiť ako hemolyzíny a *in vivo* vyvolať obalenie erytrocytov imunoglobulínmi, čo spôsobuje pozitívnu priamu antiglobulínovú reakciu (Coombsov test) a v zriedkavých prípadoch hemolýzu. Hemolytická anémia sa môže vyvinúť po liečbe IVIg v dôsledku zvýšenej sekvestrácie erytrocytov. Pacientov dostávajúcich IVIg je potrebné sledovať na klinické prejavy a príznaky hemolýzy. (Pozri časť 4.8).

Neutropénia/leukopénia
Po liečbe s IVIg sa hlásilo prechodné zníženie počtu neutrofilov a/alebo epizódy neutropénie, niekedy závažné. To sa typicky vyskytuje do niekoľkých hodín alebo dní po podaní IVIg a spontánne vymizne do 7 až 14 dní.

Akútne poškodenie pľúc súvisiace s transfúziou (*Transfusion Related Acute Lung Injury*, TRALI)
U pacientov dostávajúcich IVIg sa hlásilo niekoľko prípadov akútneho nekardiogénneho pľúcneho edému [Akútne poškodenie pľúc súvisiace s transfúziou (TRALI)]. TRALI je charakterizované ťažkou hypoxiou, dyspnoe, tachypnoe, cyanózou, horúčkou a hypotenziou. Príznaky TRALI sa typicky vyvinú počas prvých 6 hodín transfúzie, často do 1-2 hodín. Preto je potrebné pacientov dostávajúcich IVIg sledovať a v prípade výskytu pľúcnych nežiaducich reakcií okamžite zastaviť infúziu IVIg. TRALI môže byť život ohrozujúcim stavom vyžadujúcim liečbu na jednotke intenzívnej starostlivosti.

Interferencia so sérologickým testovaním
Po podaní imunoglobulínu môže viesť prechodné zvýšenie rôznych pasívne prenášaných protilátok v krvi pacienta k falošne pozitívnym výsledkom sérologického testovania.
Pasívny prenos protilátok proti erytrocytovým antigénom, napr. A, B, D môže interferovať s niektorými sérologickými testami na protilátky proti erytrocytom, napríklad priameho antiglobulínového testu (PAT, priamy Coombsov test).

Infekčné agensy
Štandardné opatrenia na prevenciu infekcií spôsobených používaním liekov vyrábaných z ľudskej krvi alebo plazmy zahŕňajú výber darcov, skríning jednotlivých odberov a plazmatických objemov na špecifické markery infekcie a zavedenie účinných výrobných krokov na inaktiváciu/odstránenie vírusov. Napriek tomu nie je pri podávaní liekov pripravených z ľudskej krvi možné úplne vylúčiť prenos infekčných agensov. Týka sa to tiež neznámych alebo novo vznikajúcich vírusov a iných patogénov.

Uskutočnené opatrenia sa považujú za účinné pre obalené vírusy ako je vírus ľudskej imunodeficiencie (HIV), vírus hepatitídy B (HBV) a vírus hepatitídy C (HCV) a pre neobalený vírus

hepatitídy A (HAV). Tieto opatrenia môžu mať obmedzenú účinnosť voči neobaleným vírusom ako je parvovírus B19.

Existujú potvrdzujúce skúsenosti o tom, že prenos vírusu hepatitídy A a parvovírusu B19 neprebieha prostredníctvom imunoglobulínov a tiež sa predpokladá, že obsah protilátok dôležitým spôsobom prispieva k vírusovej bezpečnosti.

Pediatrická populácia
Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní uvedené pre dospelých sa majú zvážiť aj pre pediatrickú populáciu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Živé oslabené vírusové očkovacie látky
Podávanie imunoglobulínov môže mať počas obdobia najmenej 6 týždňov až 3 mesiacov negatívny vplyv na účinnosť živých oslabených vírusových očkovacích látok ako sú očkovacie látky proti osýpkam, rubeole, mumpsu a ovčím kiahňam. Po podaní Cytotectu majú pred očkovaním živými oslabenými vírusovými očkovacími látkami uplynúť aspoň 3 mesiace. V prípade osýpok môže tento negatívny vplyv pretrvávať až 1 rok. Preto sa má u pacientov, ktorí dostávajú očkovaciu látku proti osýpkam skontrolovať stav protilátok.

Slučkové diuretiká
Vyhýbanie sa súbežnému používaniu slučkových diuretík.

Pediatrická populácia
Očakáva sa, že v pediatrickej populácii sa môžu vyskytnúť rovnaké interakcie, ako sú uvedené pre dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita
Bezpečnosť používania tohto lieku počas gravidity u ľudí sa nestanovila v kontrolovaných klinických skúšaniach a preto sa má gravidným ženám a dojčiacim matkám podávať s opatrnosťou.

Pre IVIg lieky sa preukázalo, že prechádzajú cez placentu, čo sa zvyšuje počas tretieho trimestra. Klinické skúsenosti s imunoglobulínmi z údajov týkajúcich sa podávania CMVIG ďalej naznačujú, že sa na priebeh gravidity ani na plod a novorodenca neočakávajú žiadne škodlivé účinky.

Dojčenie
Imunoglobulíny sa vylučujú do ľudského mlieka. Neočakávajú sa žiadne negatívne účinky na dojčených novorodencov/deti.

Fertilita
Klinické skúsenosti s imunoglobulínmi nenaznačujú žiadne očakávané škodlivé účinky na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Cytotect môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti, u ktorých sa počas liečby vyskytnú nežiaduce reakcie majú počkať, kým tieto reakcie nevymiznú predtým, ako budú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Nežiaduce reakcie spôsobené normálnymi ľudskými imunoglobulínmi (v znižujúcej sa frekvencii) zahŕňajú (pozri tiež časť 4.4):

- triašku, bolesť hlavy, závrat, horúčku, vracanie, alergické reakcie, nevoľnosť, artralgiu, nízky krvný tlak a stredne ťažkú bolesť dolnej časti chrbta,
- reverzibilné hemolytické reakcie, hlavne u pacientov s krvnými skupinami A, B a AB a (zriedkavo) hemolytickú anémiu vyžadujúcu transfúziu,
- (zriedkavo) náhly pokles krvného tlaku a v ojedinelých prípadoch anafylaktický šok, a to aj keď sa u pacienta nevyskytla precitlivenosť pri prechádzajúcom podávaní,
- (zriedkavo) prechodné kožné reakcie (vrátane kožného lupus erythematosus - neznáma frekvencia),
- (veľmi zriedkavo) tromboembolické reakcie ako je infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda, pľúcna embólia, hlboká žilová trombóza,
- prípady reverzibilnej aseptickej meningitídy,
- prípady zvýšenej hladiny sérového kreatinínu a/alebo výskyt akútneho zlyhania obličiek,
- prípady akútneho poškodenie pľúc súvisiaceho s transfúziou (TRALI).

Informácie o bezpečnosti týkajúce sa infekčných agensov nájdete v časti 4.4.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka nižšie je zostavená podľa klasifikácie tried orgánových systémov podľa databázy MedDRA a úrovní preferovaných výrazov.

Frekvencie boli stanovené podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Nežiaduce reakcie z klinických skúšaní:

V programe klinického skúšania (3 klinické skúšania, jedna dávka) vykonanom s CMVIG liekovými prípravkami Biotest zahŕňajúcom spolu 33 pacientov sa neidentifikovali žiadne nežiaduce liekové reakcie súvisiace s CMVIG liekmi Biotest.

Nežiaduce reakcie zo skúseností po uvedení lieku na trh (neznáme frekvencie - z dostupných údajov):

Trieda orgánových systémov MedDRA	**Nežiaduce reakcie**
Poruchy krvi a lymfatického systému	hemolytická anémia
Poruchy imunitného systému	anafylaktický šok, anafylaktická reakcia, anfylaktoidná reakcia, precitlivenosť
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, závrat
Poruchy gastrointestinálneho traktu	vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka, erytém, lieková vyrážka, pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia
Poruchy obličiek a močových ciest	akútne zlyhanie obličiek
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	triaška, horúčka, únava
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená hladina kreatinínu v krvi

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie môže viesť k nadmernému zaťaženiu tekutinami a hyperviskozite, hlavne u rizikových pacientov, vrátane starších pacientov alebo pacientov s poruchou funkcie srdca alebo obličiek (pozri časť 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunoséra a imunoglobulíny, špecifické imunoglobulíny, ATC kód: J06BB09.

Cytotect je imunoglobulínový liek vyrobený z plazmy darcov s vysokým titrom protilátok proti CMV. Má definovaný a vysoký titer protilátok s vysokou aviditou proti CMV. Obsahuje aj IgG protilátky proti iným patogénom, reprezentatívnym pre veľký počet normálnych osôb prispievajúcich k plazmovému objemu, z ktorého sa liek získava. Jeho distribúcia podtried IgG je skoro úmerná distribúcii v prirodzenej ľudskej plazme.

Mechanizmus účinku
Cytotect je CMV-špecifický, polyklonálny imunoglobulínový liek, ktorý sa viaže na povrchové antigény CMV a tým neutralizuje potenciál vstupu CMV do hostiteľských buniek a prezentuje častice CMV pre fagocytózu. Protilátky Cytotect tiež dodatočne k virostatickej inhibícii replikácie CMV modulujú a vzájomne pôsobia s imunitnými bunkami (dendritovými bunkami, monocytmi, B- a T-lymfocytmi) a tým vytvárajú imunologickú rovnováhu.

Farmakodynamické účinky
Primárnym mechanizmom účinku Cytotectu je viazanie cirkulujúceho vírusu. Tieto CMV-špecifické protilátky blokujú infekciu rôznych typov buniek, pričom zahŕňajú všetky genotypy CMV ako aj varianty vírusu rezistentné na virostatiká. Okrem toho môže Cytotect aktivovať imunitné bunky reagujúce na CMV, čím vyvolá dlhotrvajúcu CMV-špecifickú imunitnú odpoveď. Má tiež dodatočné imunomodulačné vlastnosti nezávislé od CMV, ktoré sa spájali so zníženým výskytom odmietnutia orgánu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť
Klinická účinnosť CMVIG sa skúmala v rôznych prípadoch, vrátane u pacientov s transplantáciou solídnych orgánov a kmeňových buniek. Po transplantácii obličiek znížil CMVIG výskyt infekcií CMV zo 41,7 % (kontrolná skupina) na 21,1 % (skupina liečená Biotestom CMVIG). Ďalšie príklady zahŕňajú transplantáciu pľúc, pri ktorej sa frekvencia výskytu ochorenia CMV znížila zo 43,3 % (kontrolná skupina) na 13,2 % (skupina liečená Biotestom CMVIG) a transplantáciu kostnej drene, pri ktorej sa frekvencia výskytu intersticiálnej pneumonitídy znížila z 26,1 % na 3,8 %.

Transplantácia obličiek
V prospektívnom, randomizovanom, kontrolovanom skúšaní sa skúmala účinnosť hyperimunoglobulínovej profylaxie proti infekcii CMV u pacientov po transplantácii obličky. Do skúšania bolo zahrnutých 74 pacientov, ktorí po prvý krát dostali obličku mŕtveho darcu. Priemerná doba sledovania bola 45 mesiacov. Pacienti dostávali imunosupresívny režim pozostávajúci z metylprednizolónu a cyklosporínu A. V liečebnej skupine dostalo 38 pacientov i.v. dávku 2 ml/kg

Biotestu CMVIG tesne pred transplantáciou a potom v 1., 2., 4., 18., 32., 46., 60., 74. a 88. deň po transplantácii. Kontrolná skupina pozostávala z 36 pacientov, ktorí nedostali Biotest CMVIG. V liečebnej skupine malo celkom 8/38 pacientov (21,1 %) infekciu CMV a 5/38 pacientov (13,2 %) malo ochorenie CMV, zatiaľ čo v kontrolnej skupine malo celkom 15/36 pacientov (41,7 %) infekciu CMV a 6/36 pacientov (16,7 %) malo ochorenie CMV.

Pediatrická populácia
Retrospektívne skúšanie skúmalo účinnosť a bezpečnosť profylaktickej liečby acyklovirom a Biotestom CMVIG a skorej liečby ganciklovirom u pediatrických pacientov s vysokým rizikom infekcie CMV po transplantácii obličky (79 pacientov v priemernom veku 14,1 ± 4,9 rokov, rozsah 2,5-20). Minimálna doba sledovania bola 12 mesiacov. Imunosupresívny režim zahŕňal cyklosporín A a steroidy, s pridaním azatioprinu u 4 pacientov, ktorí dostali obličku od žijúceho príbuzného darcu. Epizódy akútneho odmietnutia orgánu sa liečili i.v. pulzmi metylprednizolónu. 39 R- pacienti dostali 150 mg/kg Biotestu CMVIG prvý deň po chirurgickom zákroku, 100 mg/kg v 15. a 30. deň a 50 mg/kg v 45., 60. a 120 deň po transplantácii a perorálny acyklovir. 40 R+ pacienti dostali len perorálny acyklovir v rovnakej dávke ako R- pacienti. V prítomnosti infekcie CMV sa podával i.v. ganciklovir v dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti na deň počas aspoň 2 týždňov alebo do dosiahnutia negatívnej antigenémie. V R- skupine dostávajúcej liečbu Biotestom CMVIG sa z 33 CMV séronegatívnych príjemcov (R-), ktorí dostali štep od CMV séropozitívneho darcu (D+) vyskytla infekcia CMV u 18 (54,5 %) a u 6 CMV séronegatívnych príjemcov (R-), ktorí dostali štep od CMV negatívneho darcu sa nevyskytla žiadna infekcia. V R+ skupine dostávajúcej len acyklovir sa z 28 CMV R+ príjemcov, ktorí dostali štep od CMV D+ darcu vyskytla infekcia CMV u 11 (39,3 %) a z 12 R+ príjemcov, ktorí dostali štep od CMV D- darcu, sa vyskytla infekcia CMV u jedného príjemcu (8,3 %).

Transplantácia srdca
Otvorené, komparatívne, retrospektívne skúšanie skúmalo kombinovanú profylaktickú liečbu Biotestom CMVIG s ganciklovirom v porovnaní so samotným Biotestom CMVIG u 207 vysokorizikových dospelých príjemcov transplantátu srdca (priemerný vek 52,2 rokov), ktorí dostali alogénny štep od séropozitívnych darcov (D+/R-). Všetci pacienti dostali indukčnú liečbu polyklonálnym králičím antitymocytovým globulínom. Na udržiavaciu imunosupresívnu liečbu sa použili cyklosporín A, azatioprín a prednizón. Epizódy akútneho odmietnutia alogénneho štepu sa liečili denným bolusom prednizónu počas 3 po sebe nasledujúcich dní. V skupine A dostalo 96 pacientov samotný Biotest CMVIG a v skupine B dostalo 111 pacientov Biotest CMVIG s ganciklovirom. Pred transplantáciou a v 1., 7., 14., 21. a 28 deň po transplantácii sa podalo i.v. 100 mg/kg Biotestu CMVIG. Pacienti s ochorením CMV boli liečení ganciklovirom počas 21 dní v kombinácii so znížením imunosupresívnej liečby. Dodatočne bol v týždenných intervaloch podávaný Biotest CMVIG. V skupine A malo 53,1 % infekciu CMV a 32,3 % (31/96 pacientov) malo ochorenie CMV. V skupine B malo 65,8 % infekciu CMV a 11,7 % (13/111 pacientov) malo ochorenie CMV. V skupine A sa pozorovali 4 úmrtia súvisiace s CMV, pričom 3 pacienti zomreli v dôsledku ťažkej CMV sepsy a 1 pacient zomrel v dôsledku CMV encefalitídy. V skupine B sa nepozorovali žiadne úmrtia súvisiace s CMV, čo odráža štatisticky významný prínos kombinácie Biotestu CMVIG a gancikloviru oproti samotnej profylaktickej liečbe Biotestom CMVIG (P = 0,0326).

Otvorené, jednocentrové skúšanie skúmalo pasívnu imunizáciu voči CMV u dospelých príjemcov alogénneho štepu (146 pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu srdca medzi rokmi 1984 a 1991 s mediánom veku 47 rokov). Obdobie sledovania bolo v rozsahu od 13 do 73 mesiacov (medián 43 mesiacov). Udržiavacia imunosupresívna liečba pozostávala z cyklosporínu A a prednizónu. U 11 pacientov sa k tomuto režimu pridal azatioprín kvôli opakujúcemu sa odmietnutiu orgánu počas prvého roka. V liečebnej skupine dostalo 65 CMV (R-) pacientov 150 mg/kg Biotestu CMVIG počas transplantácie a 100 mg/kg Biotestu CMVIG v 2., 7., 14., 28., 42., 56. a 72. deň po transplantácii, zatiaľ čo kontrolná skupina pozostávala z 81 CMV (R+) pacientov, ktorí nedostávali profylaktickú liečbu proti CMV. V liečebnej skupine malo 21/65 (R-) pacientov (32,3 %) infekciu CMV a 11/65 (R-) pacientov (16,9 %) malo ochorenie CMV. V kontrolnej skupine malo 40/81 (R+) pacientov (49,4 %) infekciu CMV a 10/81 (R+) pacientov (12,3 %) malo ochorenie CMV.

Transplantácia pľúc

Retrospektívne, jednocentrové skúšanie skúmalo CMV imunoglobulín na profylaktickú liečbu a liečbu infekcie CMV (analyzovaných bolo 156 dospelých pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu pľúc medzi rokmi 2007 a 2011 v priemernom veku 52 rokov (rozsah 17-67 rokov)). Medián obdobia sledovania bol 19,2 mesiacov. Všetci pacienti dostali indukčnú liečbu basiliximabom a trojitú imunosupresívnu liečbu (takrolimus, mykofenolát mofetil, metylprednizolón, po ktorých nasledoval prednizolón). U všetkých vysokorizikovýh pacientov (D+/R– alebo R+) sa počas prvého týždňa po transplantácii začala liečba i.v. ganciklovirom. V liečebnej skupine dostávalo 23 D+/R- pacientov 2 ml/kg Biotestu CMVIG v 1., 4., 8., 15. a 30. deň po transplantácii, a potom každý mesiac počas ďalšieho roka a valganciklovir počas 6 mesiacov. V kontrolnej skupine dostávalo 133 R+ pacientov valganciklovir počas 3 mesiacov. V liečebnej skupine malo 14/23 (D+/R-) pacientov (61 %) infekciu CMV a 4/23 (D+/R-) pacientov (17,4 %) malo ochorenie CMV, zatiaľ čo v kontrolnej skupine malo 46/133 (R+) pacientov (35 %) infekciu CMV a 6/133 (R+) pacientov (4 %) malo ochorenie CMV. Úmrtnosť bola 4/23 (D+R-) pacientov (17,4 %) v liečebnej skupine a 40/133 (R+) pacientov (30 %) v kontrolnej skupine.

Komparatívne, retrospektívne skúšanie skúmalo kombinovanú profylaktickú liečbu CMV po transplantácii pľúc u 68 dospelých pacientov (priemerný vek 55,8 rokov v liečebnej skupine a 49,2 rokov v kontrolnej skupine) so séropozitívnym alogénnym štepom. Medián obdobia sledovania bol 16,5 mesiacov v kontrolnej skupine (5,3 až 69,5 mesiacov) a 23,8 mesiacov v liečebnej skupine (11,9 až 35 mesiacov). V kontrolnej skupine dostávalo 30 pacientov (s transplantáciou od roku 1994 do roku 2000) ganciklovir samotný počas prvých 3 mesiacov po transplantácii, v liečebnej skupine dostávalo 38 pacientov (s transplantáciou od roku 2000 do roku 2004) dodatočnú liečbu 1 ml/kg Biotestu CMVIG v 7 dávkach počas prvého mesiaca po transplantácii.

Tabuľka 1: Výsledky skúšania

	Liečebná skupina (ganciklovir a Biotest CMVIG) (N = 38)	Kontrolná skupina (ganciklovir samotný) (N = 30)
1-ročné prežitie	81,6 %	63,3 %
3-ročné prežitie	71,5 %	40 %
1-ročné obdobie bez reaktivácie CMV alebo *de novo* infekcie	71,5 %	51,1 %
3-ročné obdobie bez reaktivácie CMV alebo *de novo* infekcie	66,4 %	30 %
Rozvoj CMV ochorenia počas obdobia sledovania	13,2 %	43,3 %
Rozvoj CMV pneumonitídy	13,2 %	33,3 %
Výskyt CMV syndrómu	0 %	10 %
1-ročné obdobie bez syndrómu bronchiolitis obliterans (BOS)	91,0 %	69,7 %
3-ročné obdobie bez BOS	82 %	54,3 %
Úmrtie súvisiace s CMV	0 %	16,7 %

Transplantácia kostnej drene (TKD)

Randomizované, komparatívne skúšanie skúmalo používanie intravenózneho hyperimunoglobilínu pri prevencii infekcie CMV u 49 dospelých pacientov s leukémiou, ktorí dostali alogénnu TKD od HLA-identických súrodencov (priemerný vek 22 (Biotest CMVIG) a 22,5 rokov (kontrola)). Obdobie sledovania bolo 110 dní. Všetci pacienti boli kondiciovaní cyklofosfamidom a ožiarením celého tela. V liečebnej skupine dostávalo 26 pacientov 1 ml/kg Biotestu CMVIG, v kontrolnej skupine dostávalo 23 pacientov 2 ml/kg normálneho imunoglobulínu v -7. deň a v 13., 33., 73. a 93. deň po TKD. Počas

prvých 110 dní po TKD sa u 1/26 pacientov (4 %) v liečebnej skupine a u 6/23 pacientov (26 %) v kontrolnej skupine vyvinula intersticiálna pneumonitída súvisiaca s CMV. U 2 pacientov v skupine liečenej Biotestom CMVIG sa intersticiálna pneumonitída vyvinula po ukončení liečby (143. a 153. deň).

Otvorené, nekomparatívne skúšanie skúmalo zníženie výskytu ochorenia CMV pri profylaktickej liečbe s CVM hyperimunoglobilínom a perorálnym acyklovirom u 93 dospelých prijímateľov TKD (medián veku 22 rokov, rozsah 1-49 rokov). Akútna reakcia štepu proti hostiteľovi (*Graft versus Host Disease*, GvHD) sa hlásila u 43 (48,3 %) (stupeň < II), 18 (20,2 %) (stupeň II) a 28 (34,3 %) (stupeň III-IV) pacientov. Ožiarenie celého tela sa vykonalo v rozdelenej schéme v -3. až -1. deň. 100 mg/kg Biotestu CMVIG sa podalo dvakrát pred TKD a potom každý tretí týždeň až do 100. dňa po TKD. U 11/93 pacientov (11,8 %) sa dokázala prítomnosť infekcie CMV, pričom u 6 z nich sa infekcia CMV vyvinula počas obdobia, kedy dostávali profylaktickú liečbu CMV hyperimunoglobulínom a u 5 pacientov sa po ukončení liečby Biotestom CMVIG vírus reaktivoval. Z pacientov trpiacich ťažkou GvHD sa u 10/38 pacientov (26,2 %) vyvinula infekcia CMV, oproti iba 1/55 pacientov (1,8 %) s miernou GvHD.

Výsledky metaanalýz

Vykonali sa metaanalýzy údajov klinickej účinnosti z literatúry na analyzovanie všetkých publikovaných údajov týkajúcich sa Biotestu CMVIG v schválených indikáciách profylaktickej liečby, nezávisle od ich dizajnu skúšania. Miera výskytu infekcie CMV sa stanovila ako analyzovaný parameter primárneho cieľového ukazovateľa. Jedna metaanalýza zahŕňa všetky skúšania nezávisle od typu transplantácie a jedna zahŕňa len transplantácie solídnych orgánov (nezahŕňa transplantáciu kostnej drene/leukémiu), výsledky pozri tabuľku 2.

Tabuľka 2: Výsledky metaanalýz:

	Biotest CMVIG n/N % 95 % Clopperov-Pearsonov IS	**Kontrolná skupina** n/N % 95 % Clopperov-Pearsonov IS
Metaanalýza (všetky indikácie)	422/1137 37,1 % 34,3 %-40,0 %	286/637 44,9 % 41,0 %-48,9 %
	2 stranný chí-kvadrát test: hodnota p = 0,001	
Metaanalýza (transplantácia obličiek, srdca a pľúc)	390/969 40,2 % 37,1 %-43,4 %	283/603 46,9 % 42,9 %-51,0 %
	2 stranný chí-kvadrát test: hodnota p = 0,009	

V oboch analýzach sa pozorovalo významné zníženie infekcií CMV u pacientov liečených Biotestom CMVIG. Pri zahrnutí všetkých indikácií bola miera výskytu infekcií CMV znížená zo 44,9 % pacientov v kontrolnej skupine na 37,1 % pacientov v skupine s Biotestom CMVIG (p = 0,001). Pri zohľadnení len transplantácií obličiek, srdca a pľúc bolo zníženie z 46,9 % na 40,2 % pre všetkých pacientov (p = 0,009).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Cytotect je po intravenóznej infúzii okamžite a úplne biologicky dostupný v obehu príjemcu. Distribuuje sa relatívne rýchlo medzi plazmou a extravaskulárnou tekutinou. Rovnovážny stav medzi intravaskulárnym a extravaskulárnym kompartmentom sa dosahuje približne po 3-5 dňoch.

Cytotect má polčas 25 dní. Tento polčas sa môže u jednotlivých pacientov líšiť a závisí aj od klinického stavu.

IgG a IgG komplexy sa rozkladajú v bunkách retikuloendotelového systému.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Imunoglobulíny sú prirodzenými zložkami ľudského tela. Testovanie toxicity po opakovanom podávaní a štúdie embryofetálnej toxicity nie sú kvôli indukcii a interferencii s protilátkami uskutočniteľné.

Keďže klinické skúsenosti neposkytujú žiadny náznak tumorigénnych a mutagénnych účinkov imunoglobulínov, experimentálne štúdie hlavne u heterológnych druhov sa nepovažujú za potrebné.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Glycín, voda na injekcie.

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi ani inými IVIg liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Tento liek sa má použiť hneď po prvom otvorení.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Neuchovávajte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml alebo 50 ml intravenózneho infúzneho roztoku pripraveného na použitie v injekčnej liekovke (sklo typu II) so zátkou (brómbutyl) a viečkom (hliník).

Jedna krabička obsahuje:
1 injekčnú liekovku s 10 ml (1 000 U) infúzneho roztoku alebo
1 injekčnú liekovku s 50 ml (5 000 U) infúzneho roztoku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Liek sa má pred použitím nechať dosiahnuť izbovú alebo telesnú teplotu.

Pred použitím sa majú lieky vizuálne skontrolovať na pevné častice a sfarbenie. Roztok má byť číry alebo mierne opalizujúci a bezfarebný alebo bledožltý. Nepoužívajte roztoky, ak sú zakalené alebo obsahujú usadeniny.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Biotest Pharma GmbH
Landsteinerstraße 5
63303 Dreieich
Nemecko

Tel.: +49 6103 801-0
Fax: +49 6103 801-150
E-mail: mail@biotest.com

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

59/0078/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 03.mája 2023
Dátum posledného predĺženia registrácie: 24.októbra 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2026