

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cymvigo 100 U/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Lidský imunoglobulin proti cytomegaloviru (CMVIG)

Jeden ml obsahuje:

Lidský plazmatický protein..... 50 mg (z čehož je nejméně 96 % imunoglobulinu G) s obsahem protilátek proti cytomegaloviru (CMV) 100 U*.

* Jednotky referenčního přípravku Paul-Ehrlich-Institutu

Jedna injekční lahvička s 10 ml obsahuje: 500 mg lidského plazmatického proteinu (z čehož je nejméně 96 % imunoglobulinu G) s obsahem protilátek proti cytomegaloviru CMV 1000 U.

Jedna injekční lahvička s 50 ml obsahuje: 2 500 mg lidského plazmatického proteinu (z čehož je nejméně 96 % imunoglobulinu G) s obsahem protilátek proti cytomegaloviru CMV 5000 U.

Rozdělení podtříd IgG (přibližné hodnoty):

IgG1 65 %

IgG2 30 %

IgG3 3 %

IgG4 2 %

Obsah imunoglobulinu A (IgA) je omezený na ≤ 2000 mikrogramů/ml.

Vyrobena z plazmy lidských dárců.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Čirý nebo slabě opalizující, bezbarvý nebo světle žlutý roztok o pH 5,0–5,6 a s osmolalitou 250–350 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence klinických projevů infekce cytomegalovirem u pacientů podstupujících imunosupresivní terapii, zvláště příjemců transplantátů.

Pro prevenci CMV je nutno zvážit souběžné používání adekvátních virostatických přípravků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jednorázová dávka je 1 ml na kg tělesné hmotnosti.

Podávání má být zahájeno v den transplantace. V případě transplantace kostní dřeně je též možné zvážit zahájení prevence až 10 dnů před transplantací, zejména u CMV séropozitivních pacientů. Celkově má být podáno nejméně 6 jednorázových dávek v intervalech 2 až 3 týdnů.

Pediatrická populace

Dávkování u dětí a dospívajících (0–18 let) se neliší od dávkování u dospělých, protože dávkování u každé indikace je určeno tělesnou hmotností a přizpůsobuje se klinickému výsledku za shora uvedených podmínek.

Porucha funkce jater

Neexistují důkazy o tom, že by byla nutná úprava dávky.

Porucha funkce ledvin

Bez úpravy dávkování, pokud to není klinicky odůvodněno, viz bod 4.4.

Starší pacienti

Bez úpravy dávkování, pokud to není klinicky odůvodněno, viz bod 4.4.

Způsob podání

Intravenózní podání

Přípravek Cymvigo má být podáván intravenózní infuzí při výchozí rychlosti 0,08 ml/kg tělesné hmotnosti / h po dobu 10 minut. Viz bod 4.4. V případě nežádoucí reakce se buď musí snížit rychlost podávání infuze, nebo musí být infuze zastavena. Při dobré snášenlivosti lze rychlost podání postupně zvýšit na maximum 0,8 ml/kg tělesné hmotnosti / h po zbývajících dobu infuze.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku (lidský imunoglobulin proti cytomegaloviru) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Pacienti se selektivním deficitem IgA, u nichž se vytvořily protilátky proti IgA, protože podávání přípravku obsahujícího IgA u nich může vyvolat anafylaxi.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:

Případným komplikacím lze často předejít, když se ujistíte:

- že pacienti nejsou citliví na lidské imunoglobuliny po počáteční pomalé infuzi přípravku (0,08 ml/kg tělesné hmotnosti / h).
- že jsou pacienti během infuze pečlivě monitorováni na výskyt jakýchkoliv symptomů. Zvláště pacienti bez předchozí aplikace normálního lidského imunoglobulinu, pacienti, kteří dříve používali alternativní přípravek IVIg, nebo pacienti, u nichž od přechodu aplikace uplynula dlouhá doba, mají být monitorováni v nemocnici v průběhu první infuze a dobu jedné hodiny po první infuzi, aby bylo možné zjistit případné nežádoucí účinky. Všechny ostatní pacienty je třeba sledovat nejméně po dobu 20 minut po podání.

U všech pacientů podávání IVIg vyžaduje:

- před zahájením infuze IVIg zajistit odpovídající hydrataci,
- sledování výdeje moči,
- sledování hladiny kreatininu v séru,
- vyvarovat se současného užívání klíčkových diuretik (viz bod 4.5).

V případě nežádoucího účinku se buď musí snížit rychlost podávání infuze, nebo musí být infuze zastavena. Vhodná léčba závisí na povaze a závažnosti nežádoucího účinku.

Reakce na infuzi

Některé nežádoucí účinky (např. bolest hlavy, návaly horka, zimnice, myalgie, sípání, tachykardie, bolest v dolní části zad, nauzea a hypotenze) mohou souviset s rychlostí infuze. Je nutno pečlivě dodržovat doporučenou rychlost podávání infuze uvedenou v bodě 4.2. Po dobu podávání infuze je třeba pacienty pečlivě sledovat a věnovat pozornost případnému výskytu jakýchkoliv příznaků.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout častěji

- u pacientů, kterým je lidský imunoglobulin podáván poprvé, nebo ve vzácných případech, je-li přípravek obsahující normální lidský imunoglobulin nahrazen alternativním přípravkem, nebo uplynula-li od předchozí infuze dlouhá doba.
- u pacientů s neléčenou infekcí nebo základním chronickým zánětem

Hypersenzitivita

Hypersenzitivní reakce jsou vzácné.

Anafylaxe se může rozvinout u pacientů

- s nedetekovatelným IgA, kteří mají protilátky proti IgA,
- kteří snášeli předchozí léčbu humánním imunoglobulinem,

V případě šoku je třeba zahájit standardní léčbu šoku.

Tromboembolismus

Existují klinické důkazy o souvislosti mezi podáváním IVIg a tromboembolickými příhodami, jako jsou infarkt myokardu, cévní mozková příhoda (včetně mrtvice), plicní embolie a hluboká žilní trombóza, o nichž se předpokládá, že souvisí s relativním zvýšením viskozity krve následkem vysokého přílivu imunoglobulinu u rizikových pacientů. Při předepisování IVIg a podávání infuze u obézních pacientů a pacientů s již dříve existujícími rizikovými faktory pro trombotické příhody (jako jsou pokročilý věk, hypertenze, diabetes mellitus a vaskulární onemocnění nebo trombotické epizody v anamnéze, pacienti se získanými či zděděnými trombofilickými poruchami, pacienti dlouhodobě upoutaní na lůžko, pacienti s hypovolémií závažného stupně a pacienti s onemocněními, která zvyšují viskozitu krve) je třeba postupovat opatrně.

U pacientů s rizikem tromboembolických nežádoucích účinků je nutné přípravky IVIg podávat minimální možnou rychlostí infuze a v minimální možné dávce.

Akutní renální selhání

U pacientů léčených IVIg byly hlášeny případy akutního renálního selhání. Ve většině případů byly zjištěny rizikové faktory, jako například již existující renální insuficience, diabetes mellitus, hypovolémie, nadváha, současné podávání nefrotoxických přípravků nebo věk nad 65 let.

Před infuzí IVIg je zapotřebí vyšetřit renální parametry, zejména u pacientů, u kterých se má za to, že je u nich potenciální riziko akutního selhání ledvin, a pak znovu ve vhodných intervalech. U pacientů s rizikem akutního renálního selhání nebo tromboembolických nežádoucích účinků je nutné přípravky IVIg podávat minimální možnou rychlostí infuze a v minimální možné dávce.

V případě poruchy funkce ledvin má být zváženo ukončení léčby přípravky IVIg.

Hlášení o renální dysfunkci a akutním selhání ledvin byla spojována s použitím mnoha registrovaných IVIg přípravků obsahujících různé pomocné látky, jako jsou sacharóza, glukóza a maltóza; z celkového počtu však nepoměrnou část představují ty, které obsahují sacharózu jako stabilizátor. U rizikových pacientů lze uvažovat o použití přípravků intravenózních imunoglobulinů, které sacharózu neobsahují. Přípravek Cymvigo neobsahuje sacharózu, glukózu a maltózu.

Syndrom aseptické meningitidy (AMS)

Syndrom aseptické meningitidy byl hlášen v souvislosti s léčbou IVIg. Syndrom se obvykle objeví během několika hodin až 2 dnů po léčbě IVIg. Vyšetření mozkomíšního moku často vykazují pleocytózu až několik tisíc buněk na mm³, převážně z granulocytárních řad, a zvýšené hladiny proteinů až na několik set mg/dl. AMS se může vyskytovat častěji v případě léčby vysokými dávkami IVIg (2 g/kg).

Pacientům vykazující takové známky a příznaky má být provedeno důkladné neurologické vyšetření včetně vyšetření mozkomíšního moku, aby se vyloučily jiné příčiny meningitidy.

Vysazení léčby IVIg vedlo k remisi AMS během několika dnů bez následků.

Hemolytická anémie

Přípravky IVIg mohou obsahovat protilátky krevních skupin, které se mohou chovat jako hemolyziny a vyvolat in vivo obalení červených krvinek imunoglobulinem, což zapříčiní pozitivní přímou antiglobulinovou reakcí (Coombsův test) a vzácně hemolýzu. Sekundárně k léčbě IVIg se může rozvinout hemolytická anémie v důsledku zvýšené sekvestrace červených krvinek (RBC). U pacientů léčených IVIg je třeba sledovat klinické známky a příznaky hemolýzy. (Viz bod 4.8.)

Neutropenie/leukopenie

Po léčbě IVIg byl hlášen přechodný pokles počtu neutrofilů a/nebo epizod neutropenie, někdy závažných. K tomu většinou dochází během několika hodin či dnů po podání IVIg a odezní spontánně během 7 až 14 dnů.

Akutní poškození plic související s transfuzí (TRALI)

U některých pacientů dostávajících IVIg byly hlášeny případy akutního nekardiogenního plicního edému [akutní poškození plic související s transfuzí (TRALI)]. TRALI se vyznačuje závažnou hypoxií, dyspnoe, tachypnoe, cyanózou, horečkou a hypotenzí. Příznaky TRALI se obvykle rozvinou během infuze nebo do 6 hodin od transfuze, často do 1–2 hodin. Proto musí být příjemci IVIg sledováni během infuze IVIg a ta se musí okamžitě zastavit v případě plicních nežádoucích účinků. TRALI je potenciálně život ohrožující stav vyžadující okamžitou léčbu na jednotce intenzivní péče.

Interference se sérologickým vyšetřením

Po podání lidského normálního imunoglobulinu může přechodný vzestup různých pasivně přenesených protilátek v krvi pacienta způsobit falešnou pozitivitu sérologických testů. Pasivní přenos protilátek proti antigenům erytrocytů, například A, B a D, může ovlivnit některé sérologické testy na protilátky proti červeným krvinkám, např. přímý antiglobulinový test (DAT, přímý Coombsův test).

Infekční agens

Standardní opatření pro prevenci infekcí způsobených používáním léčivých přípravků vyrobených z lidské krve či plazmy spočívají v pečlivé volbě dárců, screeningu jednotlivých dárcovských odběrů a shromážděné plazmy s ohledem na konkrétní markery infekce a začlenění efektivních výrobních kroků pro inaktivaci/odstranění virů. Přes všechna tato opatření nelze při podávání léčivých přípravků připravených z lidské krve či plazmy zcela vyloučit možnost přenosu infekčních agens. To platí i pro dosud neznámé nebo vznikající viry a jiné patogeny.

Přijatá opatření se považují za efektivní pro obalené viry, jako jsou virus lidské imunodeficiency (HIV), virus hepatitidy B (HBV) a virus hepatitidy C (HCV) a pro neobalený virus hepatitidy A

(HAV). Přijatá opatření mohou mít omezenou účinnost proti neobaleným virům, jako je například parvovirus B19.

Klinické zkušenosti potvrzují, že k přenosu viru hepatitidy A nebo parvoviru B19 prostřednictvím imunoglobulinů nedochází, a rovněž se předpokládá, že obsah protilátek významně přispívá k virové bezpečnosti.

Pediatrická populace

Zvláštní upozornění a opatření pro použití uvedená pro dospělé je rovněž nutno brát v potaz u pediatrické populace.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Živé atenuované virové vakcíny

Podávání imunoglobulinu může minimálně 6 týdnů a až 3 měsíce tlumit účinnost živých atenuovaných virových vakcín, jako jsou spalničky, zarděnky, příušnice a plané neštovice. Mezi podáním léčivého přípravku Cymvigo a vakcinací živými atenuovanými vakcínami má uplynout interval 3 měsíců. V případě spalniček může toto snížení účinnosti trvat až 1 rok. Proto mají být pacienti očkovaní proti spalničkám vyšetřeni na protilátky.

Kličková diuretika

Je třeba se vyhnout současnému použití kličkových diuretik.

Pediatrická populace

Očekává se, že interakce uváděné pro dospělé se týkají též pediatrické populace.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost podávání tohoto léčivého přípravku těhotným a kojícím ženám nebyla ověřena v kontrolovaných klinických studiích. Proto je třeba zvýšené opatrnosti při podávání tohoto přípravku těhotným ženám a kojícím matkám.

Ukázalo se, že IVIg přípravky prochází placentou, a to vzrůstající měrou během třetího trimestru. Na základě klinických zkušeností s podáváním imunoglobulinů, která byla dále potvrzena údaji týkajícími se podávání CMVIG, nelze očekávat žádné nepříznivé ovlivnění průběhu těhotenství nebo plodu a novorozence.

Kojení

Imunoglobuliny se vylučují do mateřského mléka. Negativní účinky na kojené dítě / novorozence se neočekávají.

Fertilita

Klinické zkušenosti s imunoglobuliny naznačují, že nelze očekávat žádné škodlivé účinky na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Cymvigo může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti, kteří mají během léčby nežádoucí účinky, mají před řízením nebo obsluhou strojů vyčkat, až odezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky způsobené normálními lidskými imunoglobuliny (ve snižující se frekvenci) zahrnují (viz rovněž bod 4.4):

- zimnici, bolest hlavy, závratě, horečku, zvracení, alergické reakce, nauzeu, artralgie, nízký krevní tlak a středně silnou bolest v dolní části zad
- reverzibilní hemolytické reakce zvláště u pacientů s krevními skupinami A, B a AB a (vzácně) hemolytickou anemii vyžadující transfuzi
- (vzácně) náhlý pokles krevního tlaku a v ojedinělých případech anafylaktický šok, a to i v případech, kdy se při předchozím podání u pacienta nevyskytly žádné známky hypersenzitivity
- (vzácně) přechodné kožní reakce (včetně kožní lupus erythematosus – frekvence není známa)
- (velmi vzácně) tromboembolické reakce, jako jsou infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, plicní embolie a hluboké žilní trombózy
- případy reverzibilní aseptické meningitidy
- případy zvýšené hladiny sérového kreatininu a/nebo výskyt akutního selhání ledvin
- případy akutního poškození plic souvisejícího s transfuzí (TRALI)

Informace o bezpečnosti v souvislosti s infekčními agens viz bod 4.4.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka uvedená níže je uváděna dle tříd orgánových systémů MedDRA (SOC) a preferovaného termínu (PT).

Četnosti byly hodnoceny podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($\geq 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky z klinických hodnocení:

V programu klinických hodnocení (3 klinická hodnocení, jednorázová dávka) prováděných s přípravky Biotest CMVIG, které zařadily celkem 33 pacientů, nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky související s přípravky Biotest CMVIG.

Nežádoucí účinky ze zkušeností po uvedení na trh (frekvence není známa – z dostupných údajů nelze určit):

Třída orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Hemolytická anémie
Poruchy imunitního systému	Anafylaktický šok, anafylaktická reakce, anafylaktoidní reakce, hypersenzitivita
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, závratě
Gastrointestinální poruchy	Zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka, erytém, lékové erupce, pruritus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Artralgie
Poruchy ledvin a močových cest	Akutní selhání ledvin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Zimnice, pyrexie, únava
Vyšetření	Zvýšení hladiny kreatininu v krvi

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměrů přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Předávkování může mít vést k převodnění a hyperviskozitu, zvláště u rizikových pacientů, včetně starších pacientů nebo pacientů s poruchou funkce srdce nebo ledvin (viz bod 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunní séra a imunoglobuliny, specifické imunoglobuliny, ATC kód: J06BB09.

Přípravek Cymvigo je imunoglobulinový přípravek z plazmy dárců s vysokým titrem protilátek proti CMV. Ten je definován a vysoký titr vysoce aviditních protilátek proti CMV. Rovněž obsahuje IgG protilátky proti jiným patogenům a zahrnuje velký počet normálních osob, které přispěly k souhrnům plazmy, z níž byl přípravek odvozen. Má distribuci podtříd IgG proporčně blízkou třídám v přirozené lidské plazmě.

Mechanismus účinku

Přípravek Cymvigo je CMV specifickým polyklonálním imunoglobulinovým přípravkem, který se váže na povrchové antigeny CMV, čímž se neutralizuje potenciál CMV pronikat do hostitelských buněk a představuje částice CMV pro fagocytózu. Protilátky proti přípravku Cymvigo také modulují imunitní buňky (dendritické buňky, monocyty, B a T buňky) a interagují s nimi, kdy vytváří pozitivní imunologickou rovnováhu navíc k virostatické inhibici replikace CMV.

Farmakodynamické účinky

Primárním mechanismem účinku přípravku Cymvigo je vázání cirkulujícího viru. Tyto CMV specifické protilátky blokují infekci odlišných typů buněk včetně všech genotypů CMV a variant virů, které jsou rezistentní vůči virostatikům. Přípravek Cymvigo může navíc aktivovat CMV reaktivní imunitní buňky pro dlouhodobé CMV specifické imunitní odpovědi. Má rovněž další imunomodulační vlastnosti nezávislé na CMV, které byly spojeny s poklesem odmítnutí orgánů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická účinnost CMVIG byla zkoumána v různých nastaveních včetně pacientů, kteří obdrželi transplantáty solidních orgánových a kmenových buněk. Při transplantaci ledvin CMVIG snížil incidenci infekce CMV z 41,7 % (kontrolní skupina) na 21,1 % (skupina s přípravkem Biotest CMVIG). Další příklady zahrnují transplantaci plic, kde incidence onemocnění CMV byla omezena ze 43,3 % (kontrolní skupina) na 13,2 % (skupina s přípravkem Biotest CMVIG), a transplantaci kostní dřeně, kde incidence intersticiální pneumonitidy byla snížena z 26,1 % na 3,8 %.

Transplantace ledvin

Prospektivní, randomizovaná kontrolovaná studie hodnotila účinnost hyperimmunoglobulinové prevence pro CMV infekci u pacientů s transplantovanými ledvinami. Do studie bylo zařazeno 74 pacientů, kteří dostali poprvé kadaverózní ledvinu. Průměrná doba následného sledování byla

45 měsíců. Pacienti podstoupili imunosupresivní režim zahrnující methylprednisolon a cyklosporin A. V léčebné skupině dostalo 38 pacientů dávku 2 ml/kg přípravku Biotest CMVIG i.v. těsně před transplantací a poté 1., 2., 4., 18., 32., 46., 60., 74. a 88. den po transplantaci. Kontrolní skupina zahrnovala 36 pacientů, kteří přípravek Biotest CMVIG nedostávali. V léčebné skupině mělo CMV infekci celkem 8/38 pacientů (21,1 %) a 5/38 pacientů (13,2 %) dostalo CMV onemocnění, zatímco v kontrolní skupině mělo CMV infekci celkem 15/36 pacientů (41,7 %) a 6/36 pacientů (16,7 %) dostalo CMV onemocnění.

Pediatrická populace

Retrospektivní studie hodnotila účinnost a bezpečnost acykloviru plus prevenci přípravku Biotest CMVIG a časnou terapii gancyklovirem u pediatrických pacientů s transplantací ledvin s vysokým nebezpečím CMV (79 pacientů v průměrném věku $14,1 \pm 4,9$ roku, rozsah 2,5–20). Minimální doba následného sledování byla 12 měsíců. Imunosupresivní režim zahrnoval cyklosporin A a steroidy s přidavkem azathioprinu u 4 pacientů, kteří obdrželi ledvinu od žijícího dárce. Epizody akutního odmítnutí byly léčeny pulzním podáním i.v. methylprednisolonu. 39 R- pacienti dostávali 150 mg/kg přípravku Biotest CMVIG první den po operaci, 100 mg/kg 15. a 30. den a 50 mg/kg 45. 60. a 120 den po transplantaci a perorálně acyklovir. 40 R+ pacienti dostávali pouze perorálně acyklovir ve stejné dávce jako R- pacienti. Za přítomnosti CMV infekce byl podáván gancyklovir i.v. 10 mg/kg tělesné hmotnosti nejméně 2 týdny nebo dokud nebylo dosaženo negativní antigenemie. V R- skupině dostávající léčbu přípravkem Biotest CMVIG se CMV infekce objevila u 33 CMV séronegativních příjemců (R-), kteří dostali štěp od CMV séropozitivního dárce (D+) 18 (54,5 %), a u 6 CMV séronegativních příjemců (R-), kteří dostali štěp od CMV negativního dárce, se infekce nevyskytla. V R+ skupině dostávající pouze acyklovir se CMV infekce objevila u 28 CMV R+, kteří dostali štěp od 11 (39,3 %) CMV D+, a z 12 R+, kteří dostali štěp od CMV D-, se infekce CMV vyskytla u jednoho (8,3 %).

Transplantace srdce

Otevřená, komparativní, retrospektivní studie zkoumala kombinovanou prevenci přípravku Biotest CMVIG plus gancyklovirus v porovnání s přípravkem Biotest CMVIG samotným u 207 vysoce rizikových dospělých příjemců srdečního transplantátu (průměrný věk 52,2 roku), kteří obdrželi aloštěp od séropozitivních dárců (D+/R-). Jako indukční terapii obdrželi všichni pacienti polyklonální králíčí antithymocytární globulin. Cyklosporin A, azathioprin a prednison byly použity jako udržovací imunosupresivní terapie. Akutní epizody odmítnutí aloštěpu byly léčeny denní bolusem prednisonu po 3 po sobě jdoucí dny. Ve skupině A dostávalo 96 pacientů přípravek Biotest CMVIG samotný a ve skupině B 111 pacientů dostávalo přípravek Biotest CMVIG s gancyklovirem. Přípravek Biotest CMVIG 100 mg/kg byl podáván i.v. před transplantací a 1., 7., 14., 21. a 28. den po operaci. Pacienti s CMV onemocněním byli léčeni gancyklovirem 21 dnů v kombinaci se snížením imunosupresivní terapie. V týdenních intervalech byl podáván přídatný přípravek Biotest CMVIG. Ve skupině A mělo 53,1 % CMV infekci a 32,3 % (31/96 pacientů) mělo CMV onemocnění. Ve skupině B mělo 65,8 % CMV infekci a 11,7 % (13/111 pacientů) mělo CMV onemocnění. Ve skupině A se vyskytla čtyři úmrtí spojená s CMV; 3 pacienti zemřeli kvůli těžké CMV sepsi a 1 pacient zemřel na CMV encefalitidu. Ve skupině B se nevyskytla žádná úmrtí spojená s CMV, což je odrazem statisticky významného prospěchu kombinace přípravku Biotest CMVIG a gancykloviru ($p = 0,0326$).

Otevřená studie na jednom centru zkoumala pasivní imunizaci proti CMV u dospělých příjemců aloštěpu (146 pacientů, kteří podstoupili transplantaci srdce v letech 1984 a 1991 s mediánem věku 47 let). Období následné kontroly trvalo od 13 do 73 měsíců (medián 43 měsíců). Udržovací imunosuprese obsahovala cyklosporin A a prednison. K tomuto režimu byl přidán azathioprin u 11 pacientů kvůli rekurentnímu odmítnutí během prvního roku. V léčebné skupině dostávalo 65 pacientů s CMV (R-) 150 mg/kg přípravku Biotest CMVIG během operace a 100 mg/kg přípravku Biotest CMVIG 2., 7., 14., 28., 42., 56. a 72 dnů po transplantaci, zatímco kontrolní skupinu tvořilo 81 pacientů s CMV (R+), kteří nepodstoupili prevenci CMV. V léčebné skupině 21/65 (R-) pacientů (32,3 %) mělo CMV infekci a 11/65 (R-) pacientů (16,9 %) mělo onemocnění CMV. V kontrolní skupině 40/81 (R+) pacientů (49,4 %) mělo CMV infekci a 10/81 (R+) pacientů (12,3 %) mělo onemocnění CMV.

Transplantace plic

Byla analyzována otevřená studie na jednom centru zkoumala CMV imunoglobulin pro prevenci a léčbu CMV infekce (156 dospělých pacientů, kteří obdrželi plicní transplantát v letech 2007 až 2011 s průměrným věkem 52 let (rozsah 17–67 let)). Medián trvání následného sledování byla 19,2 měsíců. Všichni pacienti absolvovali indukci basiliximabem a trojitou imunosupresi (takrolimus, mofetil-mykofenolát, methyprednisolon následovaný prednisolonem). U všech ohrožených pacientů (D+/R- nebo R+) bylo během prvního týdne po transplantaci iniciováno podání gancykloviru i.v. V léčebné skupině odstávalo 23 D+/R- pacientů 2 ml/kg přípravku Biotest CMVIG 1., 4., 8., 15. a 30. den po transplantaci, poté měsíčně další rok a valgancyklovirus po 6 měsících. V kontrolní skupině dostávalo 133 R+ pacientů valgancyklovir po 3 měsíce. V léčebné skupině mělo CMV infekci 14/23 (D+/R-) (61 %) a 4/23 (D+/R-) pacientů (17,4 %) dostalo CMV onemocnění, zatímco v kontrolní skupině mělo CMV infekci 46/133 (R+) pacientů (35 %) a 6/133 (R+) pacientů (4 %) dostalo CMV onemocnění. Mortalita dosáhla 4/23 (D+R-) pacientů (17,4 %) v léčebné skupině a 40/133 (R+) pacientů (30 %) v kontrolní skupině.

Komparativní, retrospektivní studie zkoumala kombinovanou prevenci proti CMV po transplantaci plic u 68 dospělých pacientů po transplantaci plic (průměrný věk 55,8 roků v léčebné skupině a 49,2 roků v kontrolní skupině) s CMV séropozitivním aloštěpem. Medián následné kontroly bylo 16,5 měsíce v kontrolní skupině (5,3 až 69,5 měsíce) a 23,8 měsíce ve studijní skupině (11,9 až 35 měsíců). V kontrolní skupině dostávalo 30 pacientů (transplantace v letech 1994 až 2000) gancyklovirus samotný během prvních 3 měsíců po operaci, v léčebné skupině dostávalo 38 pacientů (transplantace v letech 2000 až 2004) přídatnou léčbu 1 ml/kg přípravku Biotest CMVIG v 7 dávkách během prvního měsíce po transplantaci.

Tabulka 1: výsledky studie

	Léčebná skupina (gancyklovir + přípravek Biotest CMVIG) (n = 38)	Kontrolní skupina (gancyklovir samotný) (n = 30)
1leté přežití	81,6 %	63,3 %
3leté přežití	71,5 %	40 %
1 rok bez reaktivace nebo de novo infekce CMV	71,5 %	51,1 %
3 rok bez reaktivace nebo de novo infekce CMV	66,4 %	30 %
Vznik CMV nemoci během kontrolního sledování	13,2 %	43,3 %
Vznik CMV pneumonitidy	13,2 %	33,3 %
Výskyt CMV syndromu	0 %	10 %
1 rok bez syndromu bronchiolitis obliterans (BOS)	91,0 %	69,7 %
3 roky bez BOS	82 %	54,3 %
Úmrtí spojené s CMV	0 %	16,7 %

Transplantace kostní dřeně (BMT)

Randomizovaná komparativní studie hodnotila použití intravenózního hyperimmunoglobulinu při prevenci infekce CMV u 49 dospělých pacientů s leukémií, kteří obdrželi allogenní BMT od HLA odpovídajících sourozenců (průměrný věk 22 (přípravek Biotest CMVIG) a 22,5 roků (kontrola)). Doba kontrolního sledování byla 110 dnů. Všichni pacienti podstoupili ošetření cyklofosfamidem a celkové ozáření těla. V léčebné skupině 26 pacientů dostalo přípravek Biotest CMVIG 1 ml/kg, v kontrolní skupině 23 pacientů dostávalo 2 ml/kg normální imunoglobulin -7. den a v 13., 33., 73. a 93. den po BMT. Během prvních 110 dnů po BMT se u 1/26 pacientů (4 %) objevila intersticiální pneumonitida spojená s CMV v léčebné skupině, zatímco v kontrolní skupině to bylo 6/23 pacientů (26 %). U dvou pacientů ve skupině léčené přípravkem Biotest CMVIG se objevila intersticiální pneumonitida spojená s CMV po zastavení léčby (143. a 153. den).

Otevřená nekomparativní studie zkoumala snížení CMV onemocnění prevencí pomocí CMV hyperimmunoglobulinu plus perorálního acykloviru u 93 dospělých příjemců BMT (medián věku 22 let, věkový interval 1–49 roků). Akutní GVHD bylo hlášeno u 43 (48,3 %) pacientů (stupeň < II), 18 (20,2 %) (stupeň II) a 28 (34,3 %) (stupeň III–IV). Ve schématu rozděleném na frakce bylo použito celkové ozáření těla v -3. až -1. den. Přípravek Biotest CMVIG 100 mg/kg byl podáván dvakrát před BMT a pak každý třetí týden do 100. dne po BMT. U 11/93 pacientů (11,8 %) se prokázala CMV infekce a u 6 z těchto pacientů se objevila CMV infekce v době, kdy absolvovali prevenci CMV hyperimmunoglobulinem a u 5 pacientů došlo k reaktivaci viru poté, co bylo zastaveno podávání přípravku Biotest CMVIG. Mezi pacienty trpícími těžkým GVHD 10/38 pacientů (26,2 %) zaznamenalo CMV infekci, naproti k tomu došlo pouze u 1/55 pacientů (1,8 %), kteří trpěli mírnou GVHD.

Výsledky metaanalýz

Metaanalýzy údajů z literatury o klinické účinnosti byly provedeny s cílem analyzovat všechna zveřejněná data pro přípravek Biotest CMVIG ve schválené indikaci prevence nezávisle na designu jejich studie. Míra infekce CMV byla stanovena jako analyzovaný parametr pro primární cílový parametr. Jedna metaanalýza pokrývá všechny studie bez ohledu na typ transplantace a druhá pokrývá pouze transplantace solidních orgánů (transplantace kostní dřeně / leukémie nejsou zahrnuty), výsledky viz tabulka 2.

Tabulka 2: výsledky metaanalýz:

	Přípravek Biotest CMVIG n/N % 95 % Clopperův-Pearsonův CI	Kontrolní skupina n/N % 95 % Clopperův-Pearsonův CI
Metaanalýza (všechny indikace)	422/1137 37,1 % 34,3 % – 40,0 %	286/637 44,9 % 41,0 % – 48,9 %
2stranný chí-square test: p hodnota = 0,001		
Metaanalýza (transplantace ledvin, srdce a plic)	390/969 40,2 % 37,1 % – 43,4 %	283/603 46,9 % 42,9 % – 51,0 %
2stranný chí-square test: p hodnota = 0,009		

V obou analýzách bylo pozorováno významné snížení infekce CMV u pacientů léčených přípravkem Biotest CMVIG. U všech indikací byla míra infekce CMV snížena ze 44,9 % u pacientů v kontrolní skupině na 37,1 % pacientů ve skupině s přípravkem Biotest CMVIG ($p = 0,001$). Z hlediska pouze transplantací ledvin, srdce a plic bylo snížení od 46,9 % do 40,2 % všech pacientů ($p = 0,009$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Přípravek Cymvigo je okamžitě a zcela biologicky dostupný v krevním oběhu příjemce po intravenózním podání. Je relativně rychle distribuován mezi plazmou a extravaskulární tekutinou, kdy je dosaženo rovnováhy mezi intravaskulárním a extravaskulárním kompartmentem přibližně během 3–5 dnů.

Přípravek Cymvigo má poločas 25 dnů. Tento poločas se může měnit mezi jednotlivými pacienty a závisí rovněž na klinickém stavu.

IgG a komplexy IgG se rozkládají v buňkách retikuloendoteliálního systému.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Imunoglobuliny jsou normálními složkami lidského těla. Kvůli indukci protilátek a interferenci s nimi je neproveditelné testování toxicity opakované dávky a studie embryofetální toxicity.

Protože klinické zkušenosti nepřinášejí žádný náznak tumorigenních a mutagenních účinků imunoglobulinů, experimentální studie, zvláště u heterologních druhů, se nepovažují za nutné.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glycin, voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými jinými léčivými přípravky ani žádnými jinými IVIg přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Léčivý přípravek je zapotřebí použít ihned po prvním otevření.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

10 ml nebo 50 ml roztoku připraveného k podání pro intravenózní infuzi v injekční lahvičce (sklo třídy II) se zátkou (brombutyl) a víčkem (hliník).

Jedna krabička obsahující:

1 injekční lahvičku s 10 ml (1000 U) infuzního roztoku nebo

1 injekční lahvičku s 50 ml (5000 U) infuzního roztoku

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před použitím má léčivý přípravek dosáhnout pokojové nebo tělesné teploty.

Přípravky je třeba před podáním vizuálně prohlédnout, jestli neobsahují pevné částice nebo nedošlo ke změně barvy. Roztok má být čirý nebo slabě opalizující a bezbarvý nebo světle žlutý. Nepoužívejte roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeniny.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Biotest Pharma GmbH

Landsteinerstraße 5
63303 Dreieich
Německo

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

59/217/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

28. 2. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 2. 2023