SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Cytotect CP Biotest 100 U/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Imunoglobulin protiv citomegalovirusa, ljudski (CMVIG)

Jedan ml sadrži:
Protein ljudske plazme..... 50 mg (od toga najmanje 96% imunoglobulin G), sa sadržajem antitijela protiv citomegalovirusa (CMV) od 100 U*
* Jedinice Biotest referentnog pripravka

Jedna bočica od 10 ml sadrži: 500 mg ljudskog proteina plazme (od toga najmanje 96% immunoglobulin G), sa sadržajem antitijela protiv citomegalovirusa (CMV) od 1000 U.
Jedna bočica od 50 ml sadrži: 2500 mg ljudskog proteina plazme (od toga najmanje 96% immunoglobulin G), sa sadržajem antitijela protiv citomegalovirusa (CMV) od 5000 U.

Distribucija podskupina IgG (približna vrijednost):
IgG1 65%
IgG2 30%
IgG3 3%
IgG4 2%

Sadržaj imunoglobulina A (IgA) ograničen je na ≤ 2000 mikrograma/ml.

Proizvedeno iz ljudske plazme dobrovoljnih darovatelja.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju

Bistra ili blago opalescentna, bezbojna ili blijedo žuta otopina s pH vrijednosti 5,0-5,6 i osmolalnošću od 250-350 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Profilaksa kliničkih manifestacija infekcije citomegalovirusom u bolesnika koji primaju imunosuprimirajuću terapiju, osobito u transplantiranih primatelja.

Za CMV profilaksu potrebno je razmotriti istodobnu primjenu odgovarajućih virostatika.

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje
Pojedinačna doza je 1 ml po kilogramu tjelesne težine.

S primjenom se mora započeti na dan transplantacije. U slučaju transplantacije koštane srži može biti poželjno s profilaksom započeti do 10 dana prije transplantacije, osobito u bolesnika seropozitivnih na CMV. Ukupno je potrebno primijeniti najmanje 6 pojedinačnih doza u razmacima od 2 do 3 tjedna.

Pedijatrijska populacija

Doziranje u djece i adolescenata (0-18 godina starosti) ne razlikuje se od doziranja u odraslih jer se za svaku indikaciju doziranje određuje prema tjelesnoj težini te prilagođava kliničkom ishodu prethodno navedenih stanja.

Oštećena funkcija jetre
Nema dokaza o potrebi prilagođavanja doze.

Oštećena funkcija bubrega
Nije potrebno prilagođavati dozu, osim ako je to klinički indicirano, vidjeti dio 4.4.

Stariji
Nije potrebno prilagođavati dozu, osim ako je to klinički indicirano, vidjeti dio 4.4.

Način primjene
Intravenska primjena
Cytotect CP Biotest potrebno je infundirati intravenski početnom brzinom od 0,08 ml/kg TT/h tijekom 10 minuta. Vidjeti dio 4.4. U slučaju nuspojava potrebno je smanjiti brzinu primjene ili prekinuti infuziju. Ako se dobro podnosi, brzina infuzije može se postepeno povećavati do maksimalno 0,8 ml/kg TT/h tijekom preostalog vremena primjene infuzije.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar (ljudske imunoglobuline protiv citomegalovirusa) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici sa selektivnom IgA deficijencijom koji su razvili protutijela na IgA, jer primjena pripravka koji sadrži IgA može uzrokovati anafilaksiju.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost
U cilju poboljšanja sljedivosti bioloških lijekova, mora se jasno zabilježiti naziv i broj serije primijenjenog lijeka.

Mjere opreza
Moguće komplikacije često se mogu izbjeći ako se poduzmu mjere koje će zajamčiti da bolesnici:
- nisu osjetljivi na ljudski imunoglobulin pomoću sporog početnog injiciranja lijeka (0.08 ml/kg TT/sat)
- se pažljivo nadziru na pojavu bilo kojeg simptoma za vrijeme trajanja infuzije. Osobito se moraju tijekom prve infuzije i prvi sat nakon infuzije nadzirati bolesnici u bolničkim uvjetima koji ranije nisu primali ljudski imunoglobulin, bolesnici u kojih se pripravak zamjenjuje nekim drugim intravenskim pripravkom ljudskog imunoglobulina (i.v. Ig-a), ili kada je od prethodne infuzije prošlo duže vrijeme, kako bi se prepoznali znakovi mogućih nuspojava. Sve ostale bolesnike se mora nadzirati najmanje 20 minuta nakon primjene.

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

U svih bolesnika primjena i.v. Ig-a zahtijeva:

- odgovarajuću hidrataciju prije početka primjene infuzije i.v. Ig-a
- praćenje volumena urina
- praćenje razina kreatinina u serumu
- izbjegavanje istodobne primjene diuretika Henleove petlje (vidjeti dio 4.5).

U slučaju nuspojave potrebno je smanjiti brzinu primjene ili prekinuti infuziju. Potreban postupak ovisi o prirodi i težini nuspojave.

Reakcija na infuziju

Određene nuspojave (npr. glavobolja, navale crvenila, zimica, mialgija, piskanje pri disanju, tahikardija, bol u donjem dijelu leđa, mučnina i hipotenzija) mogu biti povezane s brzinom infuzije. Potrebno je pažljivo slijediti upute o preporučenoj brzini infuzije navedene u dijelu 4.2. Bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati i pratiti sve vrijeme infuzije zbog pojave bilo kojeg simptoma

Nuspojave se mogu češće javiti

- u bolesnika koji ljudski immunoglobulin primaju po prvi put ili, u rijetkim slučajevima, kada je jedan pripravak normalnog ljudskog imunoglobulina zamijenjen drugim ili kada postoji dugi vremenski razmak od prethodne infuzije
- u bolesnika s neliječenom infekcijom ili postojećom kroničnom upalom

Preosjetljivost

Reakcije preosjetljivosti su rijetke.

Anafilaksija se može razviti u bolesnika

- kojima je nemoguće utvrditi IgA, a koji imaju anti-IgA protutijela
- koji su dobro podnijeli prethodno liječenje ljudskim imunoglobulinom

U slučaju šoka mora se primijeniti standardni medicinski postupak liječenja šoka.

Tromboembolija

Postoje klinički dokazi povezanosti intravenske primjene imunoglobulina i tromboembolijskih događaja, poput infarkta miokarda, cerebrovaskularnog događaja (uključujući moždani udar), plućne embolije i duboke venske tromboze, za koje se pretpostavlja da su u rizičnih bolesnika povezani s povećanim viskozitetom krvi zbog velikog dotoka imunoglobulina. Potreban je oprez kod propisivanja i primjene intravenske infuzije imunoglobulina u pretilih bolesnika i bolesnika s postojećim faktorima rizika za nastanak trombotičkog događaja (poput uznapredovale dobi, hipertenzije, dijabetesa melitusa i onih s anamnezom krvožilnih bolesti ili trombotičkih epizoda, u bolesnika sa stečenim ili urođenim trombofiličkim poremećajima, bolesnika s dužim razdobljem imobilizacije, bolesnika s teškom hipovolemijom, bolesnika koji boluju od bolesti zbog kojih je viskozitet krvi povišen).

U bolesnika s rizikom od tromboembolijskih nuspojava pripravci imunoglobulina za intravensku primjenu moraju se primjenjivati s najsporijom mogućom brzinom infuzije i najnižom dozom.

Akutno zatajenje bubrega

Zabilježeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega u bolesnika koji su primali terapiju imunoglobulinima intravenski. U većini slučajeva identificirani su faktori rizika, poput postojeće bubrežne insuficijencije, dijabetesa melitusa, hipovolemije, prekomjerne tjelesne težine, istodobne primjene nefrotoksičnih lijekova ili dobi starije od 65 godina.

Prije i.v. infuzije Ig-a potrebno je izmjeriti bubrežne parametre, naročito u bolesnika za koje se smatra da mogu imati povećani rizik za razvoj akutnog zatajenja bubrega, te njihovo određivanje ponavljati u

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

odgovarajućim vremenskim razmacima. U bolesnika s povećanim rizikom nastanka akutnog zatajenja bubrega, potrebno je primjenjivati i.v. Ig pri minimalnoj brzini infuzije i u najmanjoj mogućoj dozi.

U slučaju oštećenja bubrežne funkcije, potrebno je razmotriti prekid primjene i.v. Ig-a.

Prijavljeni slučajevi oštećenja funkcije bubrega i akutnog bubrežnog zatajenja povezuju se s primjenom mnogih odobrenih lijekova koji sadrže imunoglobulin za intravensku primjenu, a koji sadrže različite pomoćne tvari, poput saharoze, glukoze i maltoze, te su lijekovi koji sadrže saharozu kao stabilizator zastupljeni u neproporcionalno većem broju. U rizičnih bolesnika treba razmotriti primjenu lijekova koji sadrže imunoglobulin za intravensku primjenu koji ne sadrže saharozu. Cytotect CP Biotest ne sadrži saharozu, glukozu ni maltozu.

Sindrom aseptičnog meningitisa (AMS)
Zabilježena je pojava aseptičnog meningitisa udružena s liječenjem intravenskim imunoglobulinima. Znakovi sindroma obično započinju unutar nekoliko sati do 2 dana nakon liječenja intravenskim imunoglobulinima. Rezultati ispitivanja cerebrospinalne tekućine često pokazuju pozitivan nalaz na pleocitozu do nekoliko tisuća po mm^3, pretežito iz skupine granulocita, i povišene razine proteina do nekoliko stotina mg/dl. Sindrom aseptičnog meningitisa češće se može javiti pri liječenju visokim dozama 2 g/kg) imunoglobulina primijenjenih intravenski.

Bolesnici u kojih su se pojavili takvi znakovi i simptomi moraju se podvrgnuti temeljitom neurološkom pregledu, uključujući pretragu cerebrospinalne tekućine, kako bi se isključili drugi uzroci meningitisa.

Prekid liječenja i.v. Ig-om rezultirao je remisijom AMS-a unutar nekoliko dana bez posljedica.

Hemolitička anemija
Lijekovi i.v. Ig mogu sadržavati protutijela na krvne grupe koja mogu djelovati kao hemolizini te inducirati *in vivo* oblaganje crvenih krvnih stanica imunoglobulinom, što uzrokuje pozitivnu izravnu antiglobulinsku reakciju (Coombsov test) i, rijetko, hemolizu. Nakon liječenja i.v. Ig-om može se razviti hemolitička anemija zbog pojačane sekvestracije crvenih krvnih stanica. Bolesnike koji primaju i.v. Ig potrebno je pratiti kako bi se uočili klinički znakovi i simptomi hemolize. (Vidjeti dio 4.8.)

Neutropenija/Leukopenija
Prolazno smanjenje broja neutrofila i/ili epizode neutropenije, ponekad teške, zabilježeni su nakon liječenja i.v. Ig-om. Ovo se obično događa unutar nekoliko sati ili dana nakon primjene i.v. Ig-a i spontano prolazi unutar 7 do 14 dana.

Akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom (*Transfusion related acute lung injury* - TRALI)
U bolesnika koji su primali i.v. Ig zabilježeni su slučajevi akutnog ne kardiogenog edema pluća [Akutno oštećenje pluća uzrokovano transfuzijom (TRALI)]. TRALI karakterizira teška hipoksija, dispneja, tahipneja, cijanoza, vrućica i hipotenzija. Simptomi se tipično razvijaju tijekom ili unutar 6 sati od primjene transfuzije, često unutar 1-2 sata. Stoga se bolesnici koji su primili i.v. Ig moraju nadzirati i i.v. infuzija Ig-a se mora odmah prekinuti u slučaju pojave plućnih nuspojava. TRALI može biti po život opasno stanje koje zahtijeva neodgodivo liječenje u jedinici intenzivne skrbi.

Utjecaj na serološke pretrage
Nakon primjene imunoglobulina, prolazni porast raznih pasivno prenesenih protutijela u krvi bolesnika može uzrokovati lažno pozitivne rezultate seroloških pretraga.
Pasivni prijenos protutijela protiv eritrocitnih antigena, npr. A, B i D može utjecati na neke serološke pretrage na protutijela protiv crvenih krvnih stanica, primjerice na izravni antiglobulinski test (DAT, izravni Coombsov test).

Agensi koji se mogu prenijeti na bolesnika

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

Standardne mjere za sprječavanje infekcije kao posljedice primjene lijekova koji se dobivaju iz ljudske krvi ili plazme uključuju selekcioniranje darivatelja krvi, probir pojedinih darovanih doza krvi ili pooleva plazme na specifične markere infekcije te uvođenje učinkovitih koraka od strane proizvođača radi inaktivacije ili uklanjanje virusa. Unatoč tome, kada se primjenjuju lijekovi proizvedeni iz ljudske krvi ili plazme, mogućnost prijenosa infekcijskih agenasa ne može se u potpunosti isključiti. To se također odnosi i na nepoznate ili nove viruse i druge patogene.

Poduzete mjere smatraju se učinkovitim protiv virusa s ovojnicom poput virusa humane imunodeficijencije (HIV), virusa hepatitisa B (HBV) i virusa hepatitisa C (HCV), kao i za virus bez ovojnice hepatitisa A (HAV). Poduzete mjere mogu imati ograničeni učinak na viruse bez ovojnice poput parvovirusa B19.

Ohrabrujuća su klinička iskustva koja ukazuju da ne dolazi do prijenosa virusa hepatitisa A ili parvovirusa B19 imunoglobulinima, a smatra se da sadržaj antitijela značajno pridonosi sigurnosti od prijenosa virusa.

Pedijatrijska populacija
Posebna upozorenja i mjere opreza navedeni za odrasle moraju se primjenjivati i za pedijatrijsku populaciju.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Cjepiva sa živim atenuiranim virusom
Primjena imunoglobulina može negativno utjecati tijekom razdoblja od najmanje 6 tjedana do 3 mjeseca na djelotvornost cjepiva sa živim atenuiranim virusom poput cjepiva protiv ospica, rubeole, mumpsa i varičele. Nakon primjene Cytotect CP Biotest, mora proći razdoblje od 3 mjeseca prije cijepljenja cjepivima koja sadrže živi atenuirani virus. U slučaju ospica ovo se razdoblje negativnog utjecaja može produžiti do 1 godine. Stoga se u bolesnika koji moraju biti cijepljeni protiv ospica mora provjeriti status njihovih antitijela.

Diuretici Henleove petlje
Izbjegavati istodobnu primjenu diuretika Henleove petlje.

Pedijatrijska populacija
Očekuje se da se interakcije navedene za odrasle mogu dogoditi i u pedijatrijskoj populaciji.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
U kontroliranim kliničkim ispitivanjima nije utvrđena sigurnost primjene ovog lijeka u trudnica, stoga se u trudnica i dojilja smije primijeniti samo uz oprez. Pokazalo se da i.v. Ig lijekovi prelaze u posteljicu, i to pojačano tijekom trećeg tromjesečja. Kliničko iskustvo s imunoglobulinima dodatno potvrđeno podacima o primjeni CMVIG ukazuje kako ne treba očekivati štetne učinke na tijek trudnoće, fetus ili novorođenče.

Dojenje
Imunoglobulini se izlučuju u majčino mlijeko. Ne očekuju se negativni učinci dojenja na novorođenčad/dojenčad na majčinom mlijeku.

Plodnost
Klinička iskustva s imunoglobulinima upućuju da ne treba očekivati štetne učinke na plodnost.

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Cytotect CP Biotest malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima . Bolesnici u kojih se tijekom liječenja jave nuspojave trebaju sačekati da se one povuku prije upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave uzrokovane normalnim ljudskim imunoglobulinima (od čestih prema manje čestima) uključuju (vidjeti također dio 4.4):

- zimica, glavobolja, omaglica, vrućica, povraćanje, alergijske reakcije, mučnina, artralgija, niski krvni tlak i umjerena bol u donjem dijelu leđa
- reverzibilne hemolitičke reakcije; naročito u bolesnika krvnih grupa A, B, i AB te (rijetko) hemolitička anemija koja zahtijeva transfuziju
- (rijetko) iznenadni pad krvnog tlaka i, u izoliranim slučajevima, anafilaktički šok, čak i onda kada bolesnik nije pokazivao preosjetljivost pri prethodnoj primjeni
- (rijetko) prolazne kožne reakcije (uključujući kožni eritemski lupus – učestalost nepoznata)
- (vrlo rijetko) tromboemboličke reakcije poput infarkta miokarda, moždanog udara, plućne embolije, duboke venske tromboze
- slučajevi reverzibilnog aseptičnog meningitisa
- slučajevi porasta razine serumskog kreatinina i/ili slučajevi akutnog bubrežnog zatajenja
- slučajevi akutnog oštećenja pluća uzrokovanog transfuzijom (TRALI)

Za podatke o sigurnosti u pogledu prenosivih agensa, vidjeti dio 4.4.

Tablični prikaz nuspojava

Tablica u nastavku načinjena je prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i preporučenim pojmovima.

Učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 do < 1/10); manje često (≥ 1/1000 do < 1 /100); rijetko(≥ 1/10 000 do < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). U svakoj skupini po učestalosti nuspojave se navode od onih težih prema onima manje teškima.

Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima:

U programu kliničkih ispitivanja (3 klinička ispitivanja, jednostruka doza) provedena s pripravkom Biotest CMVIG koje je uključivalo ukupno 33 bolesnika, nisu zabilježene nuspojave povezane s lijekom Biotest CMVIG.

Nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet (učestalost nepoznata – ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

MedDRA klasifikacija organskih sustava	**Nuspojave**
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Hemolitička anemija
Poremećaji imunosnog sustava	Anafilaktički šok, anafilaktička reakcija, anafilaktoidne reakcije, preosjetljivostanafilaktička reakcija, anafilaktoidna reakcija,preosjetljivost
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja, omaglica
Poremećaji probavnog sustava	Povraćanje

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip, eritem, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, svrbež
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Artralgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Akutno zatajenje bubrega
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Zimice, pireksija, umor
Pretrage	Porast kreatinina u krvi

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Predoziranje može dovesti do preopterećenja tekućinom i hiperviskoznosti, osobito u rizičnih bolesnika, uključujući starije bolesnike ili bolesnike s oštećenjem bubrežne ili srčane funkcije (vidjeti dio 4.4).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunološki serumi i imunoglobulini, specifični imunoglobulini, ATK oznaka: J06BB09.

Cytotect CP Biotest je pripravak imunoglobulina dobiven iz darovane plazme s visokim titrom antitijela protiv CMV. Sadrži točno određeni visoki titar anti-CMV antitijela visokog afiniteta. Sadrži također IgG antitijela protiv drugih patogena zastupljenih u brojnim zdravim osobama koja su donacijom plazme sudjelovale u nastanku pooleva iz kojih je proizveden lijek. Distribucija podskupina IgG vrlo je proporcionalna onoj koja se nalazi u nativnoj ljudskoj plazmi.

Mehanizam djelovanja
Cytotect CP Biotest je CMV specifični poliklonalni pripravak imunoglobulina koji se veže na površinske antigene CMV neutralizirajući time sposobnost CMV da prodre u stanicu domaćina i stvaranjem CMV particele za fagocitozu. Antitijela Cytotect CP Biotest također moduliraju i interferiraju s imunonosnim stanicama (dendritičkim stanicama, monocitima, B- i T-limfocitima) uzrokujući pozitivnu imunološku ravnotežu kao dodatak virostatskoj inhibiciji replikacije CMV.

Farmakodinamički učinci
Primarni način djelovanja Cytotect CP Biotest je vezivanjem na cirkulirajuće viruse. Ta CMV specifična antitijela blokiraju infekciju različitih tipova stanica, uključujući sve genotipove CMV i varijante virusa otpornih na virostatike. Štoviše, Cytotect CP Biotest može aktivirati CMV reaktivne imunosne stanice odgovorne za dugotrajni CMV specifični imunosni odgovor. Također ima dodatna imunomodulacijska svojstva neovisna o CMV, koja su uključena u smanjivanje reakcija odbacivanja organa.

Klinička djelotvornost i sigurnost

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

Klinička djelotvornost CMVIG ispitivana je u različitim uvjetima uključujući i u bolesnika u kojih je učinjena transplantacija solidnih organa i matičnih stanica. U bolesnika s transplantiranim bubregom, primjena CMVIG smanjila je incidenciju CMV infekcija s 41,7% (kontrolna skupina) na 21,1% (skupina koja je primala Biotest CMVIG). Ostali primjeri uključuju transplantaciju pluća, gdje je incidencija CMV bolesti smanjena s 43,3% (kontrolna skupina) na 13,2% (skupina Biotest CMVIG), i transplantaciju koštane srži, gdje je incidencija intersticijskog pneumonitisa smanjena s 26,1% na 3,8%.

Transplantacija bubrega

Prospektivnim, randomiziranim, kontroliranim kliničkim ispitivanjem ispitivala se djelotvornost profilakse infekcije CMV hiperimunoglobulinom u bolesnika s transplantiranim bubregom. U ispitivanje su uključena 74 bolesnika koji su primili kadaverični bubreg po prvi put. Srednja vrijednost trajanja praćenja bila je 45 mjeseci. Bolesnici su primali imunosupresivni režim koji se sastojao od metilprednizolona i ciklosporina A. U liječenoj skupini 38 bolesnika primilo je dozu od 2 ml/kg Biotest CMVIG i.v. neposredno prije transplantacije i potom na dan 1, 2, 4, 18, 36, 46, 60, 74 i 88 nakon transplantacije. Kontrolna skupina sastojala se od 36 bolesnika koji nisu primili Biotest CMVIG. U liječenoj skupini ukupno 8/38 bolesnika (21,1%) imalo je CMV infekciju i 5/38 bolesnika (13,2%) imalo je CMV bolest, dok je u kontrolnoj skupini ukupno 15/36 bolesnika (41,7%) imalo CMV infekciju i 6/36 bolesnika (16,7%) imalo je CMV bolest.

Pedijatrijska populacija

Retrospektivnim ispitivanjem istraživala se djelotvornost i sigurnost profilakse aciklovirom i Biotest CMVIG rane terapije ganciklovirom u visokorizičnih pedijatrijskih bolesnika s CMV kojima je presađen bubreg (79 bolesnika sa srednjom vrijednosti za dob od 14,1 ± 4,9 godina, u rasponu 2,5 – 20). Minimalno razdoblje praćenja trajalo je 12 mjeseci. Imunosupresivni režim uključivao je ciklosporin A i steroide, s dodatkom azatiopirina u 4 bolesnika koji su primili bubreg živog srodnog darovatelja. Epizode akutnog odbacivanja liječene su s metilprednizolonom intravenski u obliku pulsne terapije. 39 bolesnika (seronegativnih primatelja) primilo je 150 mg/kg Biotest CMVIG prvi postoperacijski dan, 100 mg/kg 15. i 30. dana te 50 mg/kg 45., 60. i 120. dana nakon transplantacije i aciklovir peroralno. 40 bolesnika (seropozitivnih primatelja) primilo je samo aciklovir peroralno u jednakoj dozi kao i seronegativni primatelji. U bolesnika kod kojih je bila prisutna CMV infekcija primijenjen je ganciklovir i.v. u dozi 10 mg/kg tijekom najmanje 2 tjedna, ili dok nije postignuta negativna antigenemija. U skupini seronegativnih primatelja koji su primali Biotest CMVIG liječenje, od 33 SMV seronegativnih primatelja koji su primili transplantat od CMV seropozitivnih donora kod 18 (54,5%) pojavila se CMV infekcija a u 6 CMV seronegativnih primatelja koji su primili transplantat od CMV negativnih donora infekcija se nije pojavila. U skupini seropozitivnih primatelja koji su primali samo aciklovir, od 28 CMV seropozitivnih primatelja koji su primili transplantat od CMV seropozitivnog donora, u 11 (39,3%) njih se javila CMV infekcija, a od 12 seropozitivnih primatelja koji su primili transplantat od CMV seronegativnih donora u jednog od njih se javila CMV infekcija (8,3%).

Transplantacija srca

U otvorenom, usporednom, retrospektivnom ispitivanju ispitivala se kombinirana profilaksa s Biotest CMVIG i ganciklovirom u usporedbi s profilaksom samo s Biotest CMVIG u 207 odraslih visokorizičnih primatelja transplantiranog srca (srednje vrijednosti životne dobi 52,2 godine) koji su primili alotransplantat od seropozitivnih donora (seropozitivni donor/seronegativni primatelj). Svi bolesnici primili su poliklonalni antitimocitni globulin kunića kao indukcijsku terapiju. Ciklosporin A, azatioprin i prednizon koristili su se kao imunosupresivna terapija održavanja. Epizode akutnog odbacivanja alotransplantata liječene su dnevnim dozama prednizona u bolusu 3 uzastopna dana. U skupini A 96 bolesnika primalo je samo Biotest CMVIG, a u skupini B 111 bolesnika primalo je Biotest CMVIG s ganciklovirom. 100 mg/kg Biotest CMVIG primijenjeno je i.v. prije transplantacije i 1., 7., 14., 21. i 28. postoperacijskog dana. Bolesnici s CMV bolešću liječeni su ganciklovirom tijekom 21 dan u kombinaciji s reduciranom imunosupresivnom terapijom. Dodatni Biotest CMVIG primjenjivan je u tjednim intervalima. U skupini A 53,1% imalo je CMV infekciju i 32,3% (31/96 bolesnika) imalo je CMV bolest. U skupini A 65,8% imalo je CMV infekciju i 11,7%

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

(13/111 bolesnika) imalo je CMV bolest. Četiri smrti povezane s CMV-om zabilježene su skupini A; 3 bolesnika umrlo je od teške CMV sepse, a 1 bolesnik umro je od CMV encefalitisa. U skupini B nisu zabilježene smrti povezane s CMV-om, što pokazuje statistički značajnu korist od kombinacije Biotest CMVIG i ganciklovira u usporedbi sa samo profilaksom s Biotest CMVIG (P = 0,0326).

Otvoreno, jednostruko ispitivanje ispitivalo je pasivnu imunizaciju protiv CMV-a u odraslih alotransplantiranih primatelja (146 bolesnika podvrgnutih transplantaciji između 1984 i 1991 s medijanom vrijednosti za dob od 47 godina). Razdoblje praćena iznosilo je od 13 do 73 mjeseci (medijan 43 mjeseca). Održavanje imunosupresije sastojalo se od primjene ciklosporina A i prednizona. Azatioprin dodan je režimu terapije u 11 bolesnika zbog ponovljenog odbacivanja organa unutar prve godine. U liječenoj skupini 65 CMV seronegativnih primatelja primilo je 150 mg/kg Biotest CMVIG za vrijeme operacije i 100 mg/kg Biotest CMVIG 2., 7., 14., 28., 42., 56. i 72. dana nakon transplantacije, dok se kontrolna skupina sastojala od 81 CMV seropozitivnog primatelja koji nisu primili profilaksu za CMV. U liječenoj skupini 21/65 seronegativnih primatelja (32.3%) imalo je CMV infekciju i 11/65 seronegativnih primatelja (16,9%) imalo je CMV bolest. U kontrolnoj skupini 40/81 seropozitivnih primatelja (49.4%) imalo je CMV infekciju i 10/81 seropozitivnih primatelja (12,3%) imalo je CMV bolest.

Transplantacija pluća

Retrospektivno, jednostruko ispitivanje ispitivalo je CMV imunoglobulin u profilaksi i liječenju CMV infekcije (analizirano je 156 odraslih bolesnika kojima su transplantirana pluća između 2007. i 2011., sa srednjom vrijednosti za dob od 52 godine (raspon 17-67 godina). Medijan razdoblja praćenja iznosio je 19,2 mjeseca. Svi bolesnici primili su indukciju baziliksimabom i trostrukom imunosuprimirajućom terapijom (takrolimus, mikofenolat-mofetil i metilprednizolon, a zatim prednizolon). Započeta je i.v. primjena ganciklovira u svih rizičnih bolesnika (seropozitivni donor/seronegativni primatelj ili seropozitivni primatelj) tijekom prvog tjedna nakon transplantacije. U liječenoj skupini 23 bolesnika (seropozitivni donor/seronegativni primatelj) primilo je 2 ml/kg Biotest CMVIG 1., 4., 8., 15. i 3. dana poslije transplantacije, zatim mjesečno tijekom sljedeće godine i valganciklovir tijekom 6 mjeseci. U kontrolnoj skupini 133 seropozitivnih bolesnika primalo je valganciklovir tijekom 3 mjeseca. U liječenoj skupini 14/23 bolesnika (seropozitivni donor/seronegativni primatelj) (61%) imalo je CMV infekciju i 4/23 bolesnika (seropozitivni donor/seronegativni primatelj) (17,4%) imalo je CMV bolest, dok je u kontrolnoj skupini ukupno 46/133 seropozitivnih primatelja (35%) imalo je CMV infekciju i 6/133 seropozitivnih primatelja (4%) imalo je CMV bolest. Smrtnost je iznosila 4/23 bolesnika (seropozitivni donor/seronegativni primatelj) 17,4% u liječenoj skupini i 40/133 bolesnika (seropozitivni primatelj) (30%) u kontrolnoj skupini. Usporedno, retrospektivno ispitivanje ispitivalo je kombiniranu profilaksu CMV-a nakon transplantacije pluća u 68 odraslih transplantiranih bolesnika (srednja vrijednost za dob 55,8 godina u liječenoj skupini i 49,2 godine u kontrolnoj skupini) s CMV seropozitivnim alotransplantatom. Medijan razdoblja praćenja iznosio je 16,5 mjeseci u kontrolnoj skupini (5,3 do 69,5 mjeseci) i 23,8 mjeseci u ispitivanoj skupini (11,9 do 35 mjeseci). U kontrolnoj skupini 30 bolesnika (transplantirani od 1994. do 2000.) primalo je ganciklovir tijekom prva tri poslijeoperacijska mjeseca, u liječenoj skupini 38 bolesnika (transplantirani od 2000. do 2004.) primalo je dodatno liječenje s 1 ml/kg Biotest CMVIG u obliku 7 doza tijekom prvog mjeseca nakon transplantacije.

Tablica 1: Rezultati ispitivanja

	Liječena skupina (ganciklovir + Biotest CMVIG) (N = 38)	Kontrolna skupina (samo ganciklovir) (N = 30)
Jednogodišnje preživljenje	81,6%	63,3%
Trogodišnje preživljenje	71,5%	40%
1 godina bez reaktivacije CMV-a ili infekcije *de novo*	71,5%	51,1%
3 godine bez reaktivacije CMV-a ili infekcije *de novo*	66,4%	30%

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

Razvoj CMV bolesti tijekom razdoblja praćenja	13,2%	43,3%
Razvoj CMV pneumonitisa	13,2%	33,3%
Incidencija CMV sindroma	0%	10%
1 godina bez sindroma obliterirajućeg bronhiolitisa (SOB)	91,0%	69,7%
3 godine bez SOB	82%	54,3%
Smrt povezana s CMV-om	0%	16,7%

Transplantacija koštane srži

Randomizirano, komparativno ispitivanje ispitivalo je primjenu imunoglobulina za intravensku primjenu u prevenciji CMV infekcije u 49 odraslih bolesnika s leukemijom, koji su primili alogeni transplantat koštane srži od HLA-podudarnog brata ili sestre (srednja vrijednost za dob iznosila je 22 (Biotest CMVIG) odnosno 22,5 godina (kontrolna skupina). Razdoblje praćenja trajalo je 110 dana. Svi bolesnici primali su ciklofosfamid i zračenje cijelog tijela. U liječenoj skupini 26 bolesnika primilo je 1 ml/kg Biotest CMVIG, u kontrolnoj skupini 23 bolesnika primilo je 2 ml/kg normalnog imunoglobulina 7., 13., 33., 73. i 93. dana nakon transplantacije koštane srži. Unutar prvih 110 dana nakon transplantacije koštane srži u tretiranoj skupini 1/26 bolesnika (4%) razvilo je intersticijski pneumonitis povezan s CMV-om, u kontrolnoj skupini 6/23 bolesnika (26%). Dva bolesnika u skupini liječenoj Biotest CMVIG razvila su intersticijski pneumonitis povezan s CMV-om nakon prestanka liječenja (143. i 153. dan).

Otvoreno, nekomparativno ispitivanje ispitivalo je smanjenje pojavnosti CMV bolesti pomoću profilakse CMV-imunoglobulinom i peroralnim aciklovirom u 93 odrasla primatelja transplantata koštane srži (medijan dobi 22 godine, raspon 1-49 godina). Akutna bolest davatelja protiv primatelja zabilježena je u 43 (48,3%) (stupanj < II), 18 (20,2%) (stupanj II) i 28 (34,3%) (stupanj III - IV) bolesnika. Zračenje cijelog tijela primijenjeno je prema frakcioniranom obrascu -3. do -1. dana. 100 mg/kg Biotest CMVIG dano je dvaput prije transplantacije koštane srži i potom svaki treći tjedan do 100. dana nakon transplantacije koštane srži. 11/93 bolesnika (11,8%) pokazali su znakove CMV infekcije, od toga 6 bolesnika je razvilo CMV infekciju tijekom vremena u kojem su primali profilaksu CMV imunoglobulinom, a u 5 bolesnika virus se ponovno aktivirao nakon što je prekinuto davanje Biotest CMVIG. Među bolesnicima koji su patili od teškog oblika bolesti davatelja prema primatelju, 10/23 bolesnika (26,2%) razvilo je CMV infekciju, nasuprot samo 1/55 bolesnika (1,8%) koji su imali blagi oblik bolesti davatelja prema primatelju

Rezultati meta-analiza

Učinjena je meta-analiza podataka iz literature o kliničkoj djelotvornosti radi analize svih objavljenih podataka s Biotest CMVIGu odobrenim indikacijama profilakse, neovisno o dizajnu ispitivanja. Stopa CMV infekcije određena je kao analizirani parametar primarne mjerne točke ishoda. Jedna meta-analiza obuhvatila je sva ispitivanja neovisno o tipu transplantacije, a jedna meta-analiza obuhvatila je transplantaciju samo solidnih organa (transplantaciju koštane srži / leukemija nije uključena), rezultate pogledati u tablici 2.

Tablica 2: Rezultati meta-analiza:

	Biotest CMVIG n/N % 95% Clopper-Pearson CI	**Kontrolna skupina** n/N % 95% Clopper-Pearson CI
Meta-analiza (Sve indikacije)	422/1137 37,1% 34,3% - 40,0%	286/637 44,9% 41,0% - 48,9%
	Dvostrani hi-kvadrat test: p-vrijednost = 0,001	
Meta-analiza (transplantacija bubrega, srca i pluća)	390/969 40,2% 37,1% - 43,4%	283/603 46,9% 42,9% - 51,0%

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

	Dvostrani hi-kvadrat test: p-vrijednost = 0,009

U obje analize primijećeno je značajno smanjenje CMV infekcija u bolesnika liječenih s Biotest CMVIG. Uključivši sve indikacije, stopa CMV infekcija smanjena je s 44,9% bolesnika u kontrolnoj skupini na 37,1% bolesnika u skupini Biotest CMVIG (p = 0,001). Gledajući samo transplantacije bubrega, srca i pluća, smanjenje je bilo s 46,9% na 40,2% svih bolesnika (p = 0,009).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Cytotect CP Biotest je odmah i u potpunosti bioraspoloživ u cirkulaciji primatelja nakon intravenske primjene. Relativno se brzo distribuira između plazme i ekstracelularne tekućine; nakon približno 3-5 dana dostiže se ravnoteža između intravaskularnog i ekstravaskularnog odjeljka.

Cytotect CP Biotest ima poluvijek od 25 dana. Ovaj poluvijek može varirati od bolesnika do bolesnika i ovisi također o njihovom kliničkom stanju.

IgG i IgG-kompleksi razgrađuju se u stanicama retikuloendotelnog sustava.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Imunoglobulini su normalne sastavnice ljudskog tijela. Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i embrio-fetalne toksičnosti nisu provediva zbog indukcije i interferencije s antitijelima.

Budući da klinička iskustva ne pružaju razloga za sumnju u tumorogene i mutagene učinke imunoglobulina, smatra se da ekperimentalna ispitivanja, osobito kod heterolognih vrsta, nisu neophodna.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Glicin, voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima niti s bilo kojim drugim pripravkom i.v. Ig-a.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Lijek se mora upotrijebiti odmah nakon prvog otvaranja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Bočicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti. Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

10 ml ili 50 ml otopine za intravensku infuziju, spremne za uporabu, u bočici (staklo tipa II) s čepom (brombutil) i zatvaračem (aluminij).

Jedna kutija sadrži:

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

1 bočicu s 10 ml (1000 U) otopine za infuziju, ili
1 bočicu s 50 ml (5000 U) otopine za infuziju

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije primjene lijek mora dosegnuti sobnu ili tjelesnu temperaturu.

Prije primjene, mora se vizualno pregledati da li lijek sadrži čestice i da li je došlo do promjene boje. Otopina mora biti bistra ili lagano opalescentna, bezbojna ili blijedo žuta. Ne primjenjivati otopine koje su zamućene ili imaju talog.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Biotest Pharma GmbH
Landsteinerstraße 5
63303 Dreieich
Njemačka

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-379332860

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

23.10.2018./ 24.05.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

07/2026.

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO