1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cytotect CP Biotest 100 E/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Cytomegalievirus-Immunglobulin vom Menschen (CMVIg)

1 ml enthält:
Plasmaproteine vom Menschen ..... 50 mg (davon mindestens 96 % Immunglobulin G), mit einem Gehalt an Antikörpern gegen Cytomegalievirus (CMV) von 100 E*
* Einheiten des Biotest Referenzpräparates

Jede Durchstechflasche mit 10 ml enthält: 500 mg Plasmaproteine vom Menschen (davon mindestens 96 % Immunglobulin G), mit einem Gehalt an Antikörpern gegen CMV von 1 000 E.
Jede Durchstechflasche mit 50 ml enthält: 2 500 mg Plasmaproteine vom Menschen (davon mindestens 96 % Immunglobulin G), mit einem Gehalt an Antikörpern gegen CMV von 5 000 E.

Verteilung der IgG Subklassen (Näherungswerte):
IgG1 65 %
IgG2 30 %
IgG3 3 %
IgG4 2 %

Der Höchstgehalt an Immunglobulin A (IgA) beträgt 2 000 Mikrogramm/ml.

Hergestellt aus Plasma menschlicher Spender.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Klare oder leicht opaleszente und farblose oder leicht gelbliche Lösung mit einem pH-Wert von 5,0-5,6 und einer Osmolalität von 250-350 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Prophylaxe klinischer Manifestationen einer Cytomegalievirus-Infektion bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie, insbesondere Transplantat-Empfängern.

Die gleichzeitige Gabe von geeigneten Virustatika sollte zur CMV-Prophylaxe in Betracht gezogen werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die Einzeldosis beträgt 1 ml pro kg Körpergewicht.

Mit der Verabreichung sollte am Tag der Transplantation begonnen werden. Im Falle einer Knochenmarktransplantation kann mit der Prophylaxe auch bis zu 10 Tage vor der Transplantation begonnen werden, insbesondere bei CMV-seropositiven Patienten. Insgesamt sollten mindestens 6 Tagesdosen im Abstand von 2 bis 3 Wochen gegeben werden.

Kinder und Jugendliche
Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen (0 – 18 Jahre) unterscheidet sich nicht von der für Erwachsene, da die Dosierung in Bezug auf das Körpergewicht angegeben ist und an das klinische Ergebnis der oben genannten Erkrankungen angepasst wird.

Leberfunktionsstörung
Es liegen keine Nachweise vor, die eine Dosisanpassung erforderlich machen.

Nierenfunktionsstörung
Keine Dosisanpassung, sofern nicht klinisch gerechtfertigt, siehe Abschnitt 4.4.

Ältere Patienten
Keine Dosisanpassung, sofern nicht klinisch gerechtfertigt, siehe Abschnitt 4.4.

Art der Anwendung
Intravenöse Anwendung
Cytotect CP Biotest wird intravenös mit einer Infusionsgeschwindigkeit von zunächst 0,08 ml/kg KG/Std. über einen Zeitraum von 10 Minuten infundiert. Siehe Abschnitt 4.4. Beim Auftreten von Nebenwirkungen ist entweder die Infusionsgeschwindigkeit zu verringern oder die Infusion abzubrechen. Wird das Arzneimittel gut vertragen, kann die Infusionsgeschwindigkeit allmählich auf maximal 0,8 ml/kg KG/Std. erhöht und so für den Rest der Infusion belassen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Cytomegalievirus-Immunglobulin vom Menschen) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit selektivem IgA-Mangel, die Antikörper gegen IgA entwickelt haben, da die Verabreichung eines Präparats, das IgA enthält, zu einer Anaphylaxie führen kann.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit
Um die Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln zu verbessern, sollten der Handelsname und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Mögliche Komplikationen können oftmals vermieden werden, wenn sichergestellt wird, dass die Patienten

- nicht überempfindlich gegen Immunglobulin vom Menschen sind, indem das Arzneimittel anfangs langsam (0,08 ml/kg Körpergewicht/Stunde) verabreicht wird,
- während der gesamten Dauer der Infusion sorgfältig überwacht und auf Symptome von Nebenwirkungen beobachtet werden. Insbesondere müssen Patienten, welche erstmals Immunglobulin vom Menschen erhalten, bei welchen das intravenöse Immunglobulin-Präparat (IVIg) umgestellt wurde oder welche eine längere Behandlungspause hatten, während der gesamten Dauer der ersten Infusion sowie eine Stunde nach der ersten Infusion im Krankenhaus bezüglich möglicher Nebenwirkungen beobachtet werden. Alle anderen Patienten sind nach der Verabreichung für mindestens 20 Minuten zu beobachten.

Bei allen Patienten erfordert die Immunglobulinbehandlung

- eine adäquate Hydratation vor Beginn der Immunglobulininfusion,
- Überwachung der Urinausscheidung,
- Überwachung des Serumkreatinin-Spiegels,
- Vermeiden der gleichzeitigen Gabe von Schleifendiuretika (siehe Abschnitt 4.5)

Bei Auftreten einer Nebenwirkung muss entweder die Infusionsgeschwindigkeit vermindert oder die Infusion abgesetzt werden. Die erforderliche Behandlung hängt von der Art und Schwere der Nebenwirkung ab.

Infusionsreaktion
Bestimmte Nebenwirkungen (z. B. Kopfschmerzen, Hitzegefühl, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Pfeifatmung, Tachykardie, Schmerzen im unteren Rücken, Übelkeit, Hypotonie) können im Zusammenhang mit der Infusionsgeschwindigkeit stehen. Die empfohlene Infusionsgeschwindigkeit, beschrieben in Abschnitt 4.2, muss streng befolgt werden. Die Patienten müssen während der gesamten Dauer der Infusion überwacht und auf Symptome unerwünschter Wirkungen beobachtet werden.

Nebenwirkungen können häufiger auftreten bei

- Patienten, die zum ersten Mal Immunglobulin vom Menschen erhalten oder, in seltenen Fällen, bei einem Wechsel des Immunglobulin-Präparates oder nach einer längeren Behandlungspause
- Patienten, mit einer unbehandelten Infektion oder einer zugrundeliegenden chronischen Entzündung

Überempfindlichkeit
Überempfindlichkeitsreaktionen sind selten.

Anaphylaxie kann auftreten bei Patienten

- mit nicht nachweisbarem IgA, bei welchen Anti-IgA-Antikörper vorliegen
- welche eine vorherige Behandlung mit humanem Immunglobulin vertragen haben

Bei einem Schock sind die aktuellen medizinischen Standardmaßnahmen zur Behandlung von Schockzuständen durchzuführen.

Thromboembolie
Es gibt klinische Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Verabreichung von intravenösen Immunglobulinen (IVIg) und thromboembolischen Ereignissen wie Myokardinfarkt, apoplektischer Insult (Schlaganfall), Lungenembolie und tiefen Venenthrombosen. Es wird angenommen, dass bei Risikopatienten die hohe Zufuhr von Immunglobulinen zu einer relativen Zunahme der Blutviskosität führt. Vorsicht ist angebracht bei der Verschreibung und Infusion von Immunglobulinen bei folgenden Personen: adipöse Patienten sowie Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse wie fortgeschrittenes Alter, Hypertonie, Diabetes mellitus, bekannter Gefäßerkrankung oder thrombotischen Episoden, Patienten mit erworbenen oder ererbten thrombophilen Störungen, Patienten mit längerer körperlicher Immobilisation, Patienten mit schwerer Hypovolämie sowie Patienten mit Erkrankungen, welche die Viskosität des Blutes erhöhen.

IVIg-Präparate sollten bei Patienten, bei denen ein Risiko für thromboembolische Nebenwirkungen besteht, mit möglichst geringer Infusionsgeschwindigkeit und in möglichst niedriger Dosierung verabreicht werden.

Akutes Nierenversagen
Fälle von akutem Nierenversagen wurden bei Patienten beschrieben, die eine Therapie mit intravenösem Immunglobulin (IVIg) er-

hielten. In den meisten Fällen wurden Risikofaktoren erkannt, z.B. vorbestehende Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Hypovolämie, Übergewicht, nephrotoxische Begleitmedikation oder Alter über 65 Jahre.

Vor und in angemessenen Intervallen nach der Infusion von IVIg, sollten die Nierenparameter überprüft werden. Dies gilt insbesondere für Patienten, bei welchen von einem potenziell erhöhten Risiko für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens ausgegangen wird. Bei bestehendem Risiko für akutes Nierenversagen sollten IVIg-Präparate in der geringstmöglichen Infusionsgeschwindigkeit und -dosis verabreicht werden.

Im Falle einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion sollte ein Absetzen des Immunglobulin-Präparates erwogen werden.

Berichte über Nierenfunktionsstörungen und akutes Nierenversagen wurden zwar mit der Anwendung vieler zugelassener IVIg-Präparate mit verschiedenen sonstigen Bestandteilen wie Saccharose, Glucose und Maltose in Verbindung gebracht, jedoch war der Anteil der Präparate mit Saccharose als Stabilisator unverhältnismäßig hoch. Bei Risikopatienten kann die Anwendung von IVIg-Präparaten ohne diese sonstigen Bestandteile erwogen werden. Cytotect CP Biotest enthält keine Saccharose, Glucose und Maltose.

Aseptisches Meningitis-Syndrom (AMS)
Fälle von aseptischer Meningitis (AMS) wurden im Zusammenhang mit der Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen (IVIg-Präparate) berichtet. Das Syndrom tritt in der Regel innerhalb weniger Stunden bis 2 Tage nach Beginn der IVIg-Behandlung auf. Liquoruntersuchungen sind mit einer Pleozytose von bis zu mehreren tausend Zellen pro mm3, überwiegend der granulozytären Reihe, und erhöhten Proteinspiegeln bis zu mehreren Hundert mg/dl häufig positiv. AMS kann bei einer hochdosierten IVIg-Behandlung (2 g/kg) häufiger auftreten.

Bei Patienten, die diese Anzeichen und Symptome aufweisen, sollte eine sorgfältige neurologische Untersuchung, einschließlich Liquordiagnostik, durchgeführt werden, um andere Ursachen der Meningitis auszuschließen.

Der Abbruch der IVIg-Behandlung führte zu einer Remission der AMS innerhalb weniger Tage ohne Folgeschäden.

Hämolytische Anämie
IVIg-Präparate können Blutgruppenantikörper enthalten, die als Hämolysine wirken und *in vivo* eine Beladung der Erythrozyten mit Immunglobulin bewirken können, wodurch eine positive direkte Antiglobulin-Reaktion (Coombs-Test) und selten eine Hämolyse hervorgerufen wird. Eine hämolytische Anämie kann sich infolge einer IVIg-Therapie aufgrund einer vermehrten Erythrozytensequestrierung entwickeln. Mit IVIg Behandelte sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Hämolyse überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8.).

Neutropenie/Leukopenie
Nach der Behandlung mit IVIgs wurden Fälle mit einem vorübergehenden Abfall der Neutrophilenzahl und/oder Episoden mit Neutropenie, manchmal mit schwerer Ausprägung, berichtet. Diese Symptomatik tritt in der Regel innerhalb von Stunden oder Tagen nach der Verabreichung von IVIg ein und bildet sich innerhalb von 7 bis 14 Tagen spontan zurück.

Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)
Einige Meldungen berichten über akute nicht kardiogene Lungenödeme [transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI)] bei IVIg behandelten Patienten. TRALI ist gekennzeichnet durch schwere Hypoxie, Dyspnoe, Tachypnoe, Zyanose, Fieber und Hypotonie. Die Symptome der TRALI entwickeln sich in der Regel während oder innerhalb von 6 Stunden nach der Transfusion, häufig innerhalb von 1-2 Stunden. Aus diesem Grund sind mit IVIg behandelte Patienten auf diese Symptome zu überwachen und die IVIg-Infusion ist beim Auftreten von pulmonalen Nebenwirkungen sofort abzubrechen. Eine TRALI ist ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand, der eine sofortige intensivmedizinische Behandlung erfordert.

Auswirkung auf serologische Untersuchungen
Nach der Verabreichung eines Immunglobulins kann es durch den vorübergehenden Anstieg der verschiedenen, passiv übertragenen Antikörper im Blut des Patienten zu falsch positiven Testergebnissen bei serologischen Untersuchungen kommen.
Die passive Übertragung von Antikörpern gegen Erythrozytenantigene, z.B. A, B und D kann einige serologische Untersuchungen auf Erythrozyten-Antikörper wie den direkten Antiglobulintest (DAT, direkter Coombs-Test) verfälschen.

Übertragbare Krankheitserreger
Standardmaßnahmen zur Verhütung von Infektionen durch die Verabreichung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt wurden, beinhalten Spenderauswahl, Testung einzelner Spenden und Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker und Einführung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Eliminierung von Viren. Dennoch kann die Möglichkeit der Übertragung von Erregern bei der Verabreichung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt worden sind, nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies trifft auch für bisher unbekannte oder neu auftretende Viren und andere Erreger zu.

Die ergriffenen Maßnahmen werden als wirksam gegenüber umhüllten Viren wie dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis-B-Virus (HBV) und Hepatitis-C-Virus (HCV) und für das nicht umhüllte Hepatitis-A-Virus (HAV) angesehen. Die Viruseliminierung/ -inaktivierung ist möglicherweise bei nicht umhüllten Viren wie Parvovirus B19 von begrenztem Wert.

Die klinische Erfahrung hat bestätigt, dass Hepatitis-A-Viren oder Parvoviren B19 nicht durch Immunglobuline übertragen werden, weiterhin wird angenommen, dass der Gehalt an Antikörpern einen wichtigen Beitrag zur Virussicherheit leistet.

Kinder und Jugendliche
Die für Erwachsene genannten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind auch bei Kindern und Jugendlichen zu beachten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Attenuierte Lebendimpfstoffe:
Die Gabe von Immunglobulin kann für eine Dauer von mindestens 6 Wochen und bis zu 3 Monaten die Wirksamkeit von attenuierten Lebendimpfstoffen wie Masern-, Röteln-, Mumps- und Windpockenimpfstoffen beeinträchtigen. Nach der Gabe dieses Arzneimittel ist vor der Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen eine Wartezeit von 3 Monaten einzuhalten. Bei Masernimpfung kann diese Beeinträchtigung bis zu einem Jahr fortbestehen. Daher sollte bei Patienten, die Masernimpfstoff erhalten, der Antikörperstatus überprüft werden.

Schleifendiuretika
Vermeidung der gleichzeitigen Gabe von Schleifendiuretika.

Kinder und Jugendliche
Es ist davon auszugehen, dass die für Erwachsene aufgeführten Wechselwirkungen auch bei Kindern und Jugendlichen auftreten können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Die Unbedenklichkeit dieses Arzneimittels bei der Anwendung während der Schwangerschaft wurde nicht in kontrollierten klinischen Studien untersucht, daher sollte es bei Schwangeren und stillenden Müttern nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Intravenöse Immunglobulin-Präparate sind nachweislich plazentagängig, vermehrt im dritten Trimenon.

Die lange klinische Erfahrung mit Immunglobulinen lässt erkennen, dass keine schädlichen Auswirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft, den Fötus oder das Neugeborene erwartbar sind. Dies wird durch Daten der Anwendung von CMVIG bestätigt.

Stillzeit
Immunglobuline gehen in die Muttermilch über Es werden keine negativen Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Säuglinge erwartet.

Fertilität
Die klinische Erfahrung mit Immunglobulinen lässt keine schädlichen Wirkungen auf die Fertilität erwarten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cytotect CP Biotest könnte einen geringfügigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit Maschinen zu bedienen haben. Patienten, bei welchen während der Behandlung Nebenwirkungen auftreten, sollten warten, bis diese wieder abgeklungen sind, bevor sie sich ans Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Durch normale Immunglobuline vom Menschen verursachte Nebenwirkungen (Auflistung nach abnehmender Häufigkeit) umfassen (siehe auch Abschnitt 4.4):

- Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Fieber, Erbrechen, allergische Reaktionen, Übelkeit, Gelenkschmerzen, Hypotonie und moderate Schmerzen im unteren Rücken
- reversible hämolytische Reaktionen; insbesondere bei Patienten mit den Blutgruppen A, B und AB und (in seltenen Fällen) hämolytische Anämie mit Transfusionspflicht
- (in seltenen Fällen) plötzlicher Blutdruckabfall und in Einzelfällen anaphylaktischer Schock, sogar wenn bei vorheriger Anwendung keine Überempfindlichkeit aufgetreten ist
- (in seltenen Fällen) vorübergehende Hautreaktionen (einschließlich kutanem Lupus erythematodes – Häufigkeit unbekannt)
- (in sehr seltenen Fällen) thromboembolische Reaktionen wie zum Beispiel Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie, tiefe Venenthrombosen
- Fälle reversibler aseptischer Meningitis
- Fälle eines Serum-Kreatininspiegelanstiegs und/oder akutes Nierenversagen
- Fälle transfusionsassoziierter akuter Lungeninsuffizienz (TRALI)

Informationen zum Infektionsrisiko: siehe Abschnitt 4.4.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die unten dargestellte Tabelle entspricht der MedDRA-Systemorganklassifikation (SOC) und der Ebene der bevorzugten Begriffe (PT).
Die Häufigkeiten wurden gemäß der folgenden Konvention bestimmt: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1 000, <1/100); selten (≥1/10 000, <1/1 000); sehr selten (<1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe, werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Nebenwirkungen aus klinischen Studien:
In dem klinischen Studienprogramm (3 klinische Studien, Einzeldosis) mit CMVIg-Präparaten von Biotest und insgesamt 33 Patienten wurden keine Nebenwirkungen im Zusammenhang mit CMVIg-Produkten von Biotest festgestellt.

Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung von Biotest CMVIg-Produkten auftraten (Häufigkeiten nicht bekannt - Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Systemorganklasse nach MedDRA	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion, Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag, Erythem, Arzneimittelexanthem, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Akutes Nierenversagen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schüttelfrost, Fieber, Erschöpfung
Untersuchungen	Erhöhter Blutkreatininspiegel

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosis kann zu einer Flüssigkeitsüberbelastung und Hyperviskosität führen, insbesondere bei Risikopatienten, einschließlich älteren Patienten oder Patienten mit eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsera und Immunglobuline, spezifische Immunglobuline, ATC-Code: J06BB09.

Cytotect CP Biotest ist eine Immunglobulin-Präparation aus Plasma von Spendern, die einen hohen Antikörper-Titer gegen CMV besitzen. Es hat einen festgelegten hohen Titer an anti-CMV-Antikörpern hoher Avidität. Es enthält ebenso IgG-Antikörper gegen andere Erreger, die für die grosse Zahl der Normalpersonen repräsentativ sind, die zum Plasmapool beigetragen haben, aus welchem das Produkt hergestellt wurde. Die IgG-Subklassenverteilung entspricht nahezu der des humanen Plasmas.

Wirkmechanismus

Cytotect CP Biotest ist ein CMV-spezifisches polyklonales Immunglobulin-Präparat, das an CMV-Oberflächenantigene bindet, dabei das potentielle Eindringen von CMV in die Wirtszellen neutralisiert und das CMV-Partikel zur Phagozytose präsentiert. Cytotect CP Biotest-Antikörper modulieren und interagieren auch mit Immunzellen (dendritischen Zellen, Monozyten, B- und T-Zellen) und üben somit einen positiven Einfluss auf das immunologische Gleichgewicht aus, zusätzlich zur virustatischen Hemmung der CMV-Replikation.

Pharmakodynamische Wirkung

Der primäre Wirkmechanismus von Cytotect CP Biotest ist die Bindung zirkulierender Viren. Die CMV-spezifischen Antikörper blockieren die Infektion verschiedener Zell-Typen einschließlich aller CMV-Genotypen und von Virusvarianten, die gegenüber Virustatika resistent sind. Darüber hinaus kann Cytotect CP Biotest CMV-reaktive Immunzellen für langanhaltende CMV-spezifische Immunantworten aktivieren. Es besitzt zusätzliche immunmodulatorische Eigenschaften, die unabhängig von CMV sind und mit einer Abnahme von Organabstossungen in Verbindung gebracht wurden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinische Wirksamkeit von CMVIg wurde in verschiedenen Anwendungen untersucht, einschließlich der Patienten, die Organ- und Stammzellentransplant erhielten. Bei Nierentransplantation reduzierte CMVIg das Auftreten von CMV-Infektionen von 41,7% (Kontrollgruppe) auf 21,1% (Biotest CMVIg-Gruppe). Andere Beispiele sind Lungentransplantationen, bei denen das Auftreten einer CMV-Erkrankung von 43,3 % in der Kontrollgruppe auf 13,2% in der Biotest CMVIg-Gruppe gesenkt wurde und Knochenmarkstransplantationen, bei denen das Vorkommen einer interstitiellen Pneumonitis von 26,1% auf 3,8% reduziert wurde.

Nierentransplantation
In einer prospektiven, randomisierten kontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit einer Prophylaxe einer CMV-Infektion mit Hyperimmunglobulin bei Nierentransplantat-Patienten untersucht. 74 Patienten waren inkludiert, bei denen zum ersten Mal eine Niere eines toten Spenders transplantiert wurde. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 45 Monate. Die Patienten erhielten eine immunsuppressive Behandlung mit Methylprednisolon und Cyclosporin A. In der Behandlungsgruppe erhielten 38 Patienten 2 ml Biotest CMVIg pro kg Körpergewicht intravenös kurz vor Transplantation und anschließend an Tag 1, 2, 4, 18, 32, 46, 60, 74 und 88 nach Transplantation. Die Kontrollgruppe bestand aus 36 Patienten, sie erhielten kein Biotest CMVIg. In der Behandlungsgruppe zeigten insgesamt 8 von 38 Patienten (21,1%) eine CMV-Infektion und 5 von 38 Patienten (13,2%) eine CMV-Erkrankung, während in der Kontrollgruppe insgesamt 15 von 36 Patienten (41,7%) eine CMV-Infektion und 6 von 36 Patienten (16,7%) eine CMV-Erkrankung zeigten.

Kinder und Jugendliche
In einer retrospektiven Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Acyclovir mit Biotest CMVIg-Prophylaxe und frühzeitige Behandlung mit Ganciclovir bei pädiatrischen Nierentransplantat-Patienten (79 Patienten in einem mittleren Alter von 14,1 ± 4,9 Jahre, Range 2,5 – 20) mit hohem CMV-Risiko untersucht. Die minimale Nachbeobachtungszeit betrug 12 Monate. Die immunsuppressive Medikation beinhaltete Cyclosporin A und Steroide, zusätzlich Azathioprin bei 4 Patienten, die eine Niere eines lebenden Spenders erhielten. Akute Abstossungsepisoden wurden mit intravenösen Methyprednisolon-Bolusgaben behandelt. 39 R-Patienten erhielten 150 mg Biotest CMVIg pro kg Körpergewicht am ersten postoperativen Tag, 100 mg/kg am Tag 15 und 30 und 50 mg/kg am Tag 45, 60 und 120 nach Transplantation zuzüglich Acyclovir oral. 40 R+-Patienten erhielten nur Acyclovir oral in derselben Dosierung wie die R-Patienten. Bei einer CMV-Infektion wurde 10 mg Ganciclovir pro kg Körpergewicht pro Tag über mindestens 2 Wochen intravenös verabreicht, bzw. bis eine negative Antigenämie erreicht wurde. In der R--Gruppe, die mit Biotest CMVIg behandelt wurde, bekamen von 33 CMV-seronegativen Empfängern (R-) eines Transplantats von einem CMV-seropositiven Spender (D+) 18 (54,4%) eine CMV-Infektion, und bei 6 CMV-seronegativen Empfängern (R-), die ein Transplantat eines CMV-negativen Spenders erhielten, trat keine Infektion auf. In der R+-Gruppe, die nur Acyclovir erhielt, machten von 28 CMV R+-Patienten, die ein Transplantat eines CMV D+-Spenders erhielten, 11 (39,3%) eine CMV-Infektion und von den 12 R+, die ein Transplantat eines CMV D--Spenders erhielten, 1 Empfänger eine CMV-Infektion durch (8,3%).

Herztransplantation
In einer offenen, vergleichenden und retrospektiven Studie wurde die prophylaktische Gabe von Biotest CMVIg plus Ganciclovir versus Biotest CMVIg allein bei 207 Hochrisiko-Herztransplantatempfängern (mittleres Alter 52,2 Jahre) untersucht, die ein Allotransplantat von seropositiven Spendern (D+/R-) erhielten. Alle Patienten erhielten polyklonales Antithymocytoglobulin vom Kaninchen als Induktionstherapie. Cyclosporin A, Azathioprin und Prednison wurden als immunsuppressive Dauertherapie eingesetzt. Akute Allotransplantat-Abstossungsepisoden wurden mit einem täglichen Bolus Prednison während 3 aufeinanderfolgenden Tagen behandelt. In Gruppe A erhielten 96 Patienten Biotest CMVIg und in Gruppe B erhielten 111 Patienten Biotest CMVIg mit Ganciclovir. 100 mg Biotest CMVIg pro kg Körpergewicht wurden vor der Transplantation und an den postoperativen Tagen 1, 7, 14, 21 und 28 intravenös verabreicht. Patienten mit CMV-Erkrankung wurden über 21 Tage mit Ganciclovir und reduzierter immunsuppressiver Therapie behandelt. Zusätzlich wurde Biotest CMVIg in wöchentlichen Intervallen gegeben. In Gruppe A hatten 53,1% eine CMV-Infektion und 32,3% (31/96 Patienten) eine CMV-Erkrankung. In Gruppe B hatten 65,8% eine CMV-Infektion und 11,7% (13/111 Patienten) hatten eine CMV-Erkrankung. Vier CMV-assoziierte Todesfälle wurden in Gruppe A beobachtet; 3 Patienten starben an schwerer CMV-Sepsis und 1 Patient starb an CMV-Enzephalitis. In Gruppe B gab es keine CMV-assoziierten Todesfälle, was einen statistisch signifikanten Nutzen einer kombinierten Biotest CMVIg/Ganciclovir-Prophylaxe versus alleiniger Biotest CMVIg Prophylaxe widerspiegelt (P=0.0326).

In einer offenen, monozentrischen Studie wurde die passive Immunisierung gegen CMV bei erwachsenen Herztransplantatempfängern untersucht (146 Patienten, die sich zwischen 1984 und 1991 einer Herztransplanatation unterzogen, mit einem medianen Alter von 47 Jahren). Die Follow-up-Periode betrug 13 bis 73 Monate (Median 43 Monate). Die immunsuppressive Erhaltungstherapie bestand aus Cyclosporin A und Prednison. Zusätzlich wurde Azathioprin 11 Patienten aufgrund wiederkehrender Abstossungsreaktionen im ersten Jahr zusätzlich verabreicht. In der Behandlungsgruppe erhielten 65 CMV (R-)-Patienten 150 mg Biotest CMVIg pro kg Körpergewicht während der Operation und 100 mg Biotest CMVIg pro kg Körpergewicht an den Tagen 2, 7, 14, 28, 42, 56 und 72 nach Transplantation, während die Kontrollgruppe aus 81 CMV (R+)- Patienten bestand, die keine CMV-Prophylaxe erhielt. In der Behandlungsgruppe hatten 21 von 65 (R-)-Patienten (32,3%) eine CMV-Infektion und 11 von 65 (R-)-Patienten (16,9%) eine CMV-Erkrankung. In der Kontrollgruppe hatten 40 von 81 (R+)-Patienten (49,4%) eine CMV-Infektion und 10 von 81 (R+)-Patienten (12,3%) eine CMV-Erkrankung.

Lungentransplantation
In einer retrospektiven, monozentrischen Studie wurde der Einsatz von CMV-Immunglobulin zur Prophylaxe und Behandlung einer CMV-Infektion untersucht (156 Erwachsene wurden analysiert, die zwischen 2007 und 2011 im durchschnittlichen Alter von 52 Jahren (Range: 17-67 Jahre) ein Lungentransplantat erhalten hatten). Die Follow-up-Zeit im Median betrug 19,2 Monate. Alle Patienten erhielten als Induktionstherapie Basiliximab und eine dreifache immunsuppressive Therapie (Tracolismus, Mycophenolate Mofetil, Methylprednisolon, gefolgt von Prednisolon). Initial wurde Ganciclovir allen Risikopatienten (D+/R- oder R+) während der ersten Woche nach Transplantation intravenös verabreicht. In der Behandlungsgruppe erhielten 23 D+/R–-Patienten 2 ml/kg Biotest CMVIg an Tag 1, 4, 8, 15 und 30 nach Transplantation, dann monatlich ein weiteres Jahr und Valganciclovir 6 Monate. In der Kontrollgruppe erhielten 133 R+-Patienten Valganciclovir über 3 Monate. In der Behandlungsgruppe hatten 14 von 23 (D+/R-)-Patienten (61%) eine CMV-Infektion und 4 von 23 (D+/R-)-Patienten (17,4%) eine CMV-Erkrankung, während in der Kontrollgruppe 46 von 133 (R+)-Patienten (35%) eine CMV-Infektion und 6 von 133 (R+)-Patienten (4%) eine CMV-Erkrankung zeigten. In der Be-

handlungsgruppe lag die Mortalität bei 4 von 23 (D+/R-)-Patienten (17,4%) und bei 40 von 133 (R+)-Patienten (30%) in der Kontrollgruppe.

In einer vergleichenden, retrospektiven Studie wurde eine kombinierte CMV-Prophylaxe nach Lungentransplantation bei 68 erwachsenen Lungentransplantatempfängern mit CMV-seropositivem Allotransplantat (mittleres Alter 55,8 Jahre in der Behandlungsgruppe und 49,2 Jahre in der Kontrollgruppe) untersucht. Die Nachbeobachtungszeit im Median betrug 16,5 Monate in der Kontrollgruppe (5,3 – 69,5 Monate) und 23,8 Monate in der Behandlungsgruppe (11,9 – 35 Monate). In der Kontrollgruppe erhielten 30 Patienten (transplantiert von 1994 – 2000) Ganciclovir allein während der ersten drei postoperativen Monate, während in der Behandlungsgruppe 38 Patienten (transplantiert von 2000 – 2004) eine zusätzliche Behandlung mit 1 ml Biotest CMVIg pro kg Körpergewicht in 7 Dosen im ersten Monat nach Transplantation erhielten.

Tabelle 1: Ergebnisse der Studie

	Behandlungsgruppe (Ganciclovir + Biotest CMVIg) (N=38)	Kontrollgruppe (Ganciclovir allein) (N=30)
1 Jahr Überlebenszeit	81,6%	63,3%
3 Jahre Überlebenszeit	71,5%	40%
1 Jahr Ausbleiben von CMV-Reaktivierung oder Neu-Infektion	71,5%	51,1%
3 Jahre Ausbleiben von CMV-Reaktivierung oder Neu-Infektion	66,4%	30%
Entwicklung einer CMV-Erkrankung während des Follow-up	13,2%	43,3%
Entwicklung einer CMV-Pneumonitis	13,2%	33,3%
Auftreten eines CMV-Syndroms	0%	10%
1 Jahr Ausbleiben einer Bronchiolitis obliterans (BOS)	91,0%	69,7%
3 Jahre Ausbleiben einer Bronchiolitis obliterans (BOS)	82%	54,3%
Todesfälle im Zusammenhang mit CMV	0%	16,7%

Knochenmarkstransplantation (BMT)
In einer randomisierten Studie wurde die intravenöse Gabe von Hyperimmunoglobulin zur Vorbeugung einer CMV-Infektion bei 49 Erwachsenen mit Leukämie untersucht, die eine allogene Knochenmarkstransplantation von HLA-kompatiblen Geschwistern (mittleres Alter 22 Jahre (Biotest CMVIg) und 22,5 Jahre (Kontrollgruppe)) erhielten. Die Follow-up-Zeit betrug 110 Tage. Alle Patienten waren mit Cyclosphosphamid und Ganzkörperbestrahlung vorbehandelt. In der Behandlungsgruppe erhielten 26 Patienten 1 ml Biotest CMVIg pro kg Körpergewicht, während in der Kontrollgruppe 23 Patienten 2 ml normales Immunglobulin pro kg Körpergewicht am Tag -7 sowie an den Tagen 13, 33 73 und 93 nach Knochenmarkstransplantation bekamen. In den ersten 110 Tagen nach Knochenmarkstransplantation entwickelte 1 von 26 Patienten (4%) der Behandlungsgruppe eine interstitielle Pneumonitis im Zusammenhang mit CMV und 6 von 23 Patienten (26%) eine solche in der Kontrollgruppe. Zwei Patienten in der mit Biotest CMVIg behandelten Gruppe entwickelten eine interstitielle Pneumonitis im Zusammenhang mit CMV nach Absetzen der Behandlung (Tag 143 und 153).

In einer offenen, nicht vergleichenden Studie wurde die Reduktion von CMV-Erkrankungen durch die prophylaktische Gabe von CMV-Hyperimmunglobulin plus Acyclovir oral bei 93 Erwachsenen nach Knochenmarkstransplantation (medianes Alter 22 Jahre, Range 1-49 Jahre) untersucht. Eine akute Spender-gegen-Empfänger-Reaktion wurde bei 43 Patienten (48,3%) mit Grad <II, 18 Patienten (20,2%) mit Grad II und 28 Patienten (34,3%) mit Grad III-IV beobachtet. Eine Ganzkörperbestrahlung wurde in Intervallen an Tag -3 bis -1 durchgeführt. 100 mg Biotest CMVIg pro kg Körpergewicht wurde zweimal vor der Knochenmarkstransplantation und dann alle drei Wochen bis Tag 100 nach Knochenmarkstransplantation verabreicht. 11 von 93 Patienten (11,8%) zeigten Zeichen einer CMV-Infektion, von den 11 Patienten entwickelten 6 eine CMV-Infektion während der Prophylaxe mit CMV-Hyperimmunglobulin und bei 5 Patienten war das Virus wieder nachweisbar, nachdem Biotest CMVIg abgesetzt wurde. Von den Patienten, die an einer schweren Spender-gegen-Empfänger-Reaktion litten, entwickelten 10 von 38 (26,2%) eine CMV-Infektion, im Gegensatz zu nur einem von 55 Patienten (1,8%), der eine leichte Spender-gegen-Empfänger-Reaktion durchmachte.

Ergebnisse von Meta-Analysen
Es wurden Metaanalysen von Literatur-Daten zur klinischen Wirksamkeit durchgeführt, um alle publizierten Daten zu Biotest CMVIg in der genehmigten Indikation Prophylaxe zu analysieren, unabhängig vom Studiendesign. Die CMV-Infektionsrate wurde als relevanter Parameter für den primären Endpunkt herangezogen. Eine Metaanalyse deckt alle Studien unabhängig vom Typ der Transplantation ab, während eine andere nur Organtransplantationen berücksichtigt (Knochenmarkstransplantationen/Leukämie nicht eingeschlossen), Ergebnisse siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Ergebnisse der Meta-Analysen:

	Biotest CMVIgn/N % 95% Clopper-Pearson KI	**Kontrollgruppe** n/N % 95% Clopper-Pearson KI

Meta-Analyse (alle Indikationen)	422/1137 37,1% 34,3% - 40,0%	286/637 44,9% 41,0% - 48,9%
	Zweiseitiger Chi-Quadrat-Test: p-Wert = 0,001	
Meta-Analyse (Nieren-, Herz- und Lungen-transplantationen)	390/969 40,2% 37,1% - 43,4%	283/603 46,9% 42,9% - 51,0%
	Zweiseitiger Chi-Quadrat-Test: p-Wert = 0,009	

In beiden Analysen wurde eine signifikante Abnahme der CMV-Infektion bei Patienten, die mit Biotest CMVIg behandelt wurden, beobachtet. Beim Einschluss aller Indikationen, wurde die CMV-Infektionsrate von 44,9% bei den Patienten der Kontrollgruppe auf 37,1% bei den Patienten der Biotest CMVIg-Gruppe reduziert (p=0,001). Bei der alleinigen Betrachtung der Nieren-, Herz und Lungentransplantationen, zeigt sich eine Reduktion von 46,9% auf 40,2 % aller Patienten (p=0,009).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Cytotect CP Biotest ist in der Blutbahn des Empfängers nach intravenöser Verabreichung unmittelbar und vollständig bioverfügbar. Es wird zwischen dem Plasma und der extravaskulären Flüssigkeit relativ rasch verteilt. Nach 3-5 Tagen ist das Gleichgewicht zwischen intra- und extravaskulärem Kompartiment erreicht.

Cytotect CP Biotest hat eine Halbwertzeit von ca. 25 Tagen. Diese Halbwertzeit kann von Patient zu Patient variieren, und zudem vom Krankheitsbild abhängen.

IgG und IgG-Komplexe werden in den Zellen des retikulo-endothelialen Systems abgebaut.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Immunglobuline sind normale Bestandteile des menschlichen Körpers. Studien zur chronischen Toxizität und zur embryo-fötalen Toxizität sind aufgrund der Induktion von und Interferenz mit Antikörpern nicht durchführbar.

Klinische Erfahrungen haben keine Hinweise auf tumorigene oder mutagene Effekte geliefert. Experimentelle Untersuchungen am Tier werden nicht für notwendig erachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycin, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf weder mit anderen Arzneimitteln noch mit anderen IVIg-Produkten gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Das Arzneimittel sollte nach dem ersten Öffnen sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml oder 50 ml gebrauchsfertige Lösung zur intravenösen Infusion in einer Durchstechflasche aus Glas (Typ II) mit einem Brombutylstopfen und einer Aluminiumkappe.

Eine Packung enthält:
1 Durchstechflasche mit 10 ml (1 000 E) Infusionslösung oder
1 Durchstechflasche mit 50 ml (5 000 E) Infusionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Arzneimittel soll vor Gebrauch auf Raum- oder Körpertemperatur gebracht werden.

Vor der Anwendung soll eine Sichtkontrolle des Präparates durchgeführt werden. Die Lösung muss klar oder leicht opaleszent und farblos oder leicht gelblich sein. Trübe Lösungen oder solche mit Bodensatz dürfen nicht verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Biotest Pharma GmbH
Landsteinerstraße 5

63303 Dreieich
Deutschland

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6a/96

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

04/01/2000, 04/01/2005, 04/01/2010

10. STAND DER INFORMATION

03/2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. HERKUNFTSLÄNDER DES BLUTPLASMAS

Deutschland, Kanada, Österreich, Slowakei, Tschechische Republik, Ungarn, USA.