

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cytomegatect 100 U/ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Immunoglobulina umana anti-citomegalovirus (CMVIG)

Un ml contiene:

Proteine plasmatiche umane.....50 mg (di cui almeno 96 % immunoglobulina G), con un contenuto di anticorpi anti-citomegalovirus (CMV) di 100 U*

* unità del preparato di riferimento del Paul-Ehrlich-Institut

Ogni flaconcino da 10 ml contiene: 500 mg di proteine plasmatiche umane (di cui almeno 96% immunoglobulina G), con un contenuto di anticorpi anti-CMV di 1.000 U.

Ogni flaconcino da 50 ml contiene: 2.500 mg di proteine plasmatiche umane (di cui almeno 96% immunoglobulina G), con un contenuto di anticorpi anti-CMV di 5.000 U.

Distribuzione delle sottoclassi di IgG (valori approssimativi):

IgG1 65%

IgG2 30%

IgG3 3%

IgG4 2%

Il contenuto massimo in immunoglobulina A (IgA) è ≤ 2.000 microgrammi/ml.

Prodotto dal plasma di donatori umani.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

Soluzione limpida o leggermente opalescente, incolore o colore giallo chiaro, con un pH di 5.0-5.6 e un'osmolalità di 250-350 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi delle manifestazioni cliniche dell'infezione da citomegalovirus in pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva, in particolar modo nei pazienti sottoposti a trapianto.

Per la profilassi anti-CMV deve essere preso in considerazione l'uso concomitante di idonei agenti virostatici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose singola è 1 ml per kg di peso corporeo.

La somministrazione deve iniziare il giorno del trapianto. In caso di trapianto di midollo osseo, la profilassi può iniziare fino a 10 giorni prima del trapianto, in particolare nei pazienti sieropositivi per il CMV. Complessivamente devono essere somministrate almeno 6 dosi a intervalli di 2-3 settimane una dall'altra.

Popolazione pediatrica

La posologia nei bambini e negli adolescenti (0-18 anni) non differisce da quella utilizzata negli adulti, poiché i dati posologici per ogni indicazione si riferiscono al peso corporeo e sono adattati in base all'esito clinico delle condizioni summenzionate.

Insufficienza epatica

Non è disponibile evidenza delle necessità di un aggiustamento della dose.

Insufficienza renale

Senza aggiustamento della dose, a meno che non sia clinicamente giustificato, vedere paragrafo 4.4.

Anziani

Senza aggiustamento della dose, a meno che non sia clinicamente giustificato, vedere paragrafo 4.4.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Cytomegactect deve essere infuso per via endovenosa con una velocità di infusione iniziale di 0,08 ml/kg p.c./h per 10 minuti. Vedere paragrafo 4.4. In caso di reazione avversa, ridurre la velocità di somministrazione o interrompere l'infusione. Se il preparato è ben tollerato, la velocità di infusione può essere progressivamente aumentata fino a un massimo di 0,8 ml/kg p.c./h per la durata rimanente dell'infusione.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo (immunoglobuline umane anticitomegalovirus) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con deficit selettivo IgA che hanno sviluppato anticorpi anti IgA, in quanto la somministrazione di un prodotto contenente IgA può causare anafilassi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Per migliorare la tracciabilità dei farmaci biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Precauzioni d'uso

Spesso è possibile evitare potenziali complicanze verificando che i pazienti:

- non siano sensibili all'immunoglobulina umana eseguendo una lenta infusione iniziale del medicinale (0,08 ml/kg p.c./h),
- vengano monitorati attentamente per rilevare eventuali sintomi durante il periodo di infusione. In particolare, i pazienti mai trattati con immunoglobulina umana, i pazienti precedentemente trattati con un'altra immunoglobulina endovena (IVIg) o per i quali è trascorso un lungo periodo dalla precedente infusione, devono essere monitorati in ospedale durante la prima infusione e durante la prima ora successiva al termine della stessa per rilevare potenziali segni avversi. Tutti gli altri pazienti devono essere osservati per almeno 20 minuti dopo la somministrazione.

Per tutti i pazienti, la somministrazione di IVIg richiede:

- adeguata idratazione prima dell'inizio dell'infusione di IVIg,
- monitoraggio dell'escrezione urinaria,
- monitoraggio dei livelli di creatinina sierica,
- di evitare l'uso concomitante di diuretici dell'ansa (vedere paragrafo 4.5).

In caso di reazione avversa, ridurre la velocità di somministrazione o interrompere l'infusione. Il trattamento richiesto dipende dalla natura e dalla severità della reazione avversa.

Reazione all'infusione

Determinate reazioni avverse (es. cefalea, vampate, brividi, mialgia, respiro sibilante, tachicardia, lombalgia, nausea, e ipotensione arteriosa) possono essere correlate alla velocità di infusione. Osservare strettamente la velocità di infusione raccomandata, riportata al paragrafo 4.2. I pazienti devono essere strettamente monitorati e attentamente osservati, alla ricerca di qualsiasi sintomo durante il periodo dell'infusione.

Le reazioni avverse possono comparire più frequentemente

- nei pazienti che ricevono immunoglobulina umana per la prima volta o, in rari casi, se il prodotto a base di immunoglobulina umana viene cambiato oppure se c'è stato un lungo intervallo dalla precedente infusione
- nei pazienti con un'infezione non trattata o un'inflammatione cronica di base

Ipersensibilità

Le reazioni di ipersensibilità sono rare.

Si può sviluppare un'anafilassi nei pazienti

- con IgA non rilevabili che hanno anticorpi anti-IgA
- che hanno tollerato un precedente trattamento con immunoglobulina umana

In caso di shock, attuare il trattamento medico standard per lo shock.

Tromboembolia

Vi è evidenza clinica di una correlazione tra la somministrazione di IVIg ed eventi tromboembolici quali infarto miocardico, accidente cerebrovascolare (incluso ictus), embolia polmonare e trombosi venosa profonda. Si ritiene che, nei pazienti a rischio, questi eventi siano correlati all'elevato afflusso di immunoglobuline, che comporta un aumento relativo della viscosità ematica. Occorre procedere con cautela nella prescrizione e nell'infusione di IVIg nelle seguenti categorie di soggetti: pazienti in sovrappeso e pazienti con fattori di rischio preesistenti per eventi trombotici (come età avanzata, ipertensione, diabete mellito, anamnesi positiva per patologia vascolare o episodi trombotici, pazienti con disturbi trombofilici acquisiti o ereditari, pazienti sottoposti a immobilizzazione prolungata, pazienti con ipovolemia severa e pazienti affetti da malattie che aumentano la viscosità ematica).

Nei pazienti a rischio di reazioni avverse tromboemboliche, i prodotti IVIg devono essere somministrati con la velocità di infusione e la dose più basse possibili.

Insufficienza renale acuta

Nei pazienti sottoposti a terapia con IVIg sono stati descritti casi di insufficienza renale acuta. Nella maggior parte dei casi sono stati identificati fattori di rischio, quali insufficienza renale preesistente, diabete mellito, ipovolemia, sovrappeso, trattamento nefrotossico concomitante o età superiore a 65 anni.

Controllare i parametri renali prima dell'infusione di IVIg, in particolare nei pazienti giudicati a rischio potenzialmente aumentato di sviluppo di insufficienza renale acuta, ripetendo il controllo a intervalli appropriati. Nei pazienti a rischio di insufficienza renale acuta, i prodotti IVIg devono essere somministrati alla velocità di infusione e alla dose minime praticabili.

In presenza di disfunzione renale deve essere considerata l'interruzione della terapia con IVIg.

Benché i casi di disfunzione renale e insufficienza renale acuta siano stati correlati all'uso di molti prodotti IVIg autorizzati contenenti vari eccipienti, quali saccarosio, glucosio e maltosio, quelli contenenti saccarosio come stabilizzante sono stati correlati ad una percentuale inusualmente elevata dei casi totali. Nei pazienti a rischio può essere considerato l'uso di prodotti IVIg privi di saccarosio. Cytomegactect non contiene saccarosio, glucosio e maltosio.

Sindrome da meningite asettica (*aseptic meningitis syndrome*, AMS)

È stata riportata la sindrome da meningite asettica in associazione al trattamento con IVIg. La sindrome in genere inizia dopo un periodo che varia da diverse ore a 2 giorni dal trattamento con IVIg. Gli esami sul liquido cerebrospinale spesso sono positivi per pleiocitosi fino a diverse migliaia di cellule per mm³, soprattutto granulociti, e livelli di proteine elevati, fino a diverse centinaia di mg/dl. L'AMS può verificarsi più frequentemente in combinazione con un trattamento con IVIg ad alto dosaggio (2 g/kg).

I pazienti che presentano tali segni e sintomi devono essere sottoposti a un approfondito esame neurologico, che comprenda l'analisi del CSF, per escludere altre cause di meningite.

La sospensione del trattamento con IVIg ha portato alla remissione dell'AMS entro alcuni giorni senza sequele.

Anemia emolitica

I prodotti IVIg possono contenere anticorpi gruppo sanguigno-specifici che possono agire come emolisine e indurre il rivestimento *in vivo* degli eritrociti con immunoglobuline, causando una reazione antiglobulinica diretta positiva (test di Coombs) e raramente emolisi. L'anemia emolitica può svilupparsi in seguito alla terapia con IVIg a causa del maggior sequestro di eritrociti. I pazienti riceventi IVIg devono essere monitorati per la presenza di segni e sintomi clinici di emolisi (vedere paragrafo 4.8).

Neutropenia/Leucopenia

Dopo il trattamento con IVIg, è stata riportata una riduzione transitoria del numero dei neutrofili e/o episodi di neutropenia, a volte severi. Ciò compare, di solito, entro ore o giorni dalla somministrazione di IVIg e si risolve spontaneamente entro 7 – 14 giorni.

Lesione polmonare acuta correlata alla trasfusione (TRALI)

Nei pazienti che ricevono IVIg, sono stati descritti alcuni casi di edema polmonare acuto non cardiogeno [Lesione polmonare acuta correlata alla trasfusione (TRALI)]. La TRALI è caratterizzata da severa ipossia, dispnea, tachipnea, cianosi, febbre e ipotensione arteriosa. I sintomi di TRALI si sviluppano di solito durante o entro 6 ore dalla trasfusione, spesso entro 1-2 ore. Perciò, i riceventi di IVIg devono essere monitorati e l'infusione di IVIg deve essere immediatamente interrotta in caso di reazioni avverse polmonari. La TRALI è una condizione potenzialmente pericolosa per la vita, che richiede un'immediata gestione in unità di terapia intensiva.

Interferenza con test sierologici

Dopo la somministrazione di immunoglobulina, l'incremento transitorio dei vari anticorpi trasferiti passivamente nel sangue del paziente può portare a risultati falsi positivi di test sierologici. La trasmissione passiva di anticorpi diretti contro antigeni eritrocitari, ad esempio A, B e D, può interferire con alcuni test sierologici per gli anticorpi anti-eritrocitari, come il test dell'antiglobulina diretto (TAD, test di Coombs diretto).

Agenti trasmissibili

Le misure standard per la prevenzione delle infezioni dovute alla somministrazione di medicinali derivati da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, l'analisi delle singole donazioni e dei pool plasmatici riguardo ai marcatori di infezione specifici e l'introduzione di

procedure efficaci per l'inattivazione/eliminazione dei virus nelle fasi di produzione. Nonostante tali misure, in caso di somministrazione di medicinali derivati da sangue o plasma umano, il rischio di trasmissione di agenti infettivi non può essere totalmente escluso. Ciò vale anche per virus o altri agenti infettivi non conosciuti o di nuova comparsa.

Le misure adottate sono considerate efficaci nei confronti di virus capsulati come il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV) e per il virus non capsulato dell'epatite A (HAV). Le misure intraprese possono essere di efficacia limitata nel caso di virus non capsulati come il parvovirus B19.

Esistono esperienze cliniche confortanti riguardo alla mancata trasmissione del virus dell'epatite A o del parvovirus B19 con le immunoglobuline; si presume anche che il contenuto in anticorpi apporti un contributo di rilievo alla sicurezza nei confronti dei virus.

Popolazione pediatrica

Per la popolazione pediatrica si raccomanda di osservare le stesse avvertenze speciali e precauzioni per l'uso menzionate per i pazienti adulti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Vaccini con virus vivi attenuati

La somministrazione di immunoglobuline può ridurre l'efficacia dei vaccini con virus vivi attenuati, quali i vaccini anti-morbillo, anti-rosolia, anti-parotite e anti-varicella, per un periodo compreso tra almeno 6 settimane e 3 mesi. Dopo la somministrazione di Cytomegategect deve trascorrere un intervallo di 3 mesi prima che si possa effettuare una vaccinazione con vaccini a base di virus vivi attenuati. Nel caso della vaccinazione anti-morbillo, l'efficacia può essere ridotta anche fino ad un anno. Nei pazienti vaccinati contro il morbillo deve quindi essere determinato lo status anticorpale.

Diuretici dell'ansa

L'uso concomitante di diuretici dell'ansa deve essere evitato.

Popolazione pediatrica

Si prevede che nella popolazione pediatrica possano verificarsi le stesse interazioni menzionate per gli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza di questo medicinale per l'uso durante la gravidanza umana non è stata stabilita in studi clinici controllati e, pertanto, il medicinale deve essere somministrato solo con cautela nelle donne in gravidanza e durante l'allattamento.

È stato dimostrato che i prodotti IVIg attraversano la placenta, in misura crescente durante il terzo trimestre. L'esperienza clinica con le immunoglobuline e le ulteriori conferme provenienti dai dati relativi alla somministrazione di CMVIG, suggeriscono che non sono da attendersi effetti nocivi sul decorso della gravidanza, o sul feto e sul neonato.

Allattamento

Le immunoglobuline sono escrete nel latte umano. Non si prevedono effetti negativi sui neonati/lattanti allattati al seno.

Fertilità

L'esperienza clinica con le immunoglobuline suggerisce che non sono da attendersi effetti dannosi sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Cytomegatect può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti che manifestano reazioni avverse durante il trattamento devono attendere la loro risoluzione prima di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sommario del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse causate dalle immunoglobuline umane normali (in ordine decrescente di frequenza) comprendono (vedere anche il paragrafo 4.4):

- brividi, cefalea, capogiri, febbre, vomito, reazioni allergiche, nausea, artralgia, bassa pressione arteriosa e moderata lombalgia
- reazioni emolitiche reversibili; specialmente nei pazienti di gruppo sanguigno A, B e AB e (raramente) anemia emolitica che richiede la trasfusione
- (raramente) improvvisa caduta della pressione arteriosa e, in casi isolati, shock anafilattico, anche se il paziente non ha presentato ipersensibilità alla precedente somministrazione
- (raramente) reazioni cutanee transitorie (compreso il lupus eritematoso cutaneo - frequenza non nota)
- (molto raramente) reazioni tromboemboliche quali infarto del miocardio, ictus, embolia polmonare, trombosi venosa profonda
- casi di meningite asettica reversibile
- casi di aumentati livelli di creatinina sierica e/o comparsa di insufficienza renale acuta
- casi di lesione polmonare acuta correlata alla trasfusione (TRALI)

Per informazioni relative alla sicurezza riguardante gli agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella riportata in basso è conforme alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC) e al livello di termini preferiti (PT).

Le frequenze sono state valutate sulla base delle seguenti convenzioni: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente.

Reazioni avverse osservate negli studi clinici:

Nel programma di studi clinici (3 studi clinici, dose singola), condotto con preparati CMVIG Biotest su 33 pazienti in totale, non sono state riscontrate reazioni avverse al farmaco correlate ai prodotti CMVIG Biotest.

Reazioni avverse osservate nell'esperienza post-commercializzazione (frequenza non nota - la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario	Shock anafilattico, reazione anafilattica, reazione anafilattoide, ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiro

Patologie gastrointestinali	Vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash, eritema, eruzione da farmaci, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale acuta
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Brividi, piressia, affaticamento
Esami diagnostici	Aumento della creatinina nel sangue

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco:

Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio può indurre un sovraccarico di liquidi e iperviscosità, in particolare nei pazienti a rischio, compresi gli anziani o i pazienti con alterata funzionalità cardiaca o renale (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sieri immuni e immunoglobuline, immunoglobuline specifiche, codice ATC: J06BB09

Cytomegatect è una preparazione immunoglobulinica derivata dal plasma di donatori con titoli anticorpali anti-CMV elevati, e possiede un titolo definito ed elevato di anticorpi anti-CMV ad alta avidità. Inoltre, contiene anticorpi IgG diretti contro altri patogeni, rappresentativi del vasto numero di soggetti normali che hanno contribuito ai pool plasmatici dai quali deriva il prodotto. La distribuzione delle sottoclassi IgG corrisponde strettamente alla distribuzione presente nel plasma umano.

Meccanismo d'azione

Cytomegatect è un preparato a base di immunoglobuline policlonali CMV-specifiche che si legano agli antigeni di superficie del CMV; in questo modo, neutralizzano la capacità del CMV di penetrare nelle cellule ospite e presentano le particelle del CMV ai fagociti. Inoltre, gli anticorpi di Cytomegatect modulano e interagiscono con le cellule immunitarie (cellule dendritiche, monociti, cellule B e T), esercitando un effetto positivo sull'equilibrio immunologico in aggiunta all'inibizione virostatica della replicazione del CMV.

Effetti farmacodinamici

Il meccanismo d'azione principale di Cytomegatect è il legame con il virus circolante. Gli anticorpi CMV-specifici bloccano l'infezione di diversi tipi di cellule e sono rivolti contro tutti i genotipi CMV e le varianti virali resistenti ai virostatici. Inoltre, Cytomegatect è in grado di attivare le cellule immunitarie CMV-reattive per una risposta immunitaria CMV-specifica di lunga durata. Possiede

anche ulteriori proprietà immunomodulanti indipendenti dal CMV, che sono state poste in relazione con una riduzione dei rigetti d'organo.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia clinica delle CMVIG è stata studiata in contesti diversi, tra cui pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi e cellule staminali. Nel trapianto renale, le CMVIG hanno ridotto l'incidenza delle infezioni da CMV dal 41,7% (gruppo di controllo) al 21,1% (gruppo Biotest CMVIG). Altri esempi comprendono il trapianto di polmone, nel quale l'incidenza della malattia da CMV è stata ridotta dal 43,3% (gruppo di controllo) al 13,2% (gruppo Biotest CMVIG), e il trapianto di midollo osseo, nel quale l'incidenza di polmonite interstiziale è stata ridotta dal 26,1% al 3,8%.

Trapianto renale

Uno studio prospettico, randomizzato, controllato ha esaminato l'efficacia della profilassi con iperimmunoglobuline per l'infezione da CMV in pazienti sottoposti a trapianto renale. Sono stati arruolati 74 pazienti che hanno ricevuto per la prima volta un trapianto di rene da cadavere. Il follow-up medio è stato di 45 mesi. I pazienti hanno ricevuto un regime immunosoppressivo costituito da metilprednisolone e ciclosporina A. Nel gruppo di trattamento, 38 pazienti hanno ricevuto una dose di 2 ml/kg di Biotest CMVIG e.v. immediatamente prima del trapianto e successivamente nei giorni 1, 2, 4, 18, 32, 46, 60, 74 e 88 dopo il trapianto. Il gruppo di controllo era composto da 36 pazienti che non hanno ricevuto Biotest CMVIG. Nel gruppo di trattamento, un totale di 8/38 pazienti (21,1%) ha presentato un'infezione da CMV e 5/38 pazienti (13,2%) presentavano malattia da CMV mentre, nel gruppo di controllo, un totale di 15/36 pazienti (41,7%) ha presentato un'infezione da CMV e 6/36 pazienti (16,7%) presentavano malattia da CMV.

Popolazione pediatrica

Uno studio retrospettivo ha esaminato l'efficacia e la sicurezza della profilassi con aciclovir più Biotest CMVIG e della terapia precoce con ganciclovir in pazienti pediatrici ad alto rischio di CMV sottoposti a trapianto renale (79 pazienti con età media di $14,1 \pm 4,9$ anni, intervallo 2,5 – 20). La durata minima del follow-up è stata di 12 mesi. Il regime immunosoppressivo includeva ciclosporina A e steroidi, con l'aggiunta di azatioprina in 4 pazienti che hanno ricevuto un trapianto da donatore consanguineo vivente. Gli episodi di rigetto acuti sono stati trattati con metilprednisolone e.v. in bolo. 39 pazienti R- hanno ricevuto 150 mg/kg di Biotest CMVIG il primo giorno postoperatorio, 100 mg/kg nei giorni 15 e 30 e 50 mg/kg nei giorni 45, 60 e 120 dopo il trapianto, nonché aciclovir per via orale. 40 pazienti R+ hanno ricevuto soltanto aciclovir per via orale allo stesso dosaggio utilizzato nei pazienti R-. In presenza di un'infezione da CMV sono stati somministrati 10 mg/kg p.c. al giorno di ganciclovir e.v. per almeno 2 settimane o fino al raggiungimento di un'antigenemia negativa. Nel gruppo R- trattato con Biotest CMVIG, dei 33 riceventi sieronegativi per CMV (R-) che hanno ricevuto un trapianto da donatore sieropositivo per CMV (D+), 18 (54,5 %) hanno presentato un'infezione da CMV, mentre in 6 riceventi sieronegativi per CMV (R-) che hanno ricevuto un trapianto da donatore sieronegativo per CMV non è stata riscontrata alcuna infezione. Nel gruppo R+ che riceveva soltanto aciclovir, dei 28 soggetti CMV R+ che hanno ricevuto un trapianto da donatore CMV D+, 11 (39,3 %) hanno presentato un'infezione da CMV; dei 12 soggetti R+ che hanno ricevuto un trapianto da donatore CMV D-, un ricevente ha presentato un'infezione da CMV (8,3%).

Trapianto cardiaco

Uno studio in aperto, comparativo, retrospettivo, ha esaminato la profilassi combinata con Biotest CMVIG più ganciclovir in confronto al solo Biotest CMVIG in 207 riceventi adulti di trapianto cardiaco ad alto rischio (età media 52,2 anni) sottoposti ad allotrapianto da donatore sieropositivo (D+/R-). Tutti i pazienti hanno ricevuto globulina antitimocitica policlonale di coniglio come terapia di induzione. Ciclosporina A, azatioprina e prednisone sono stati usati come terapia immunosoppressiva di mantenimento. Gli episodi di rigetto acuto dell'allotrapianto sono stati trattati con un bolo giornaliero di prednisone per 3 giorni consecutivi. Nel gruppo A, 96 pazienti hanno ricevuto Biotest CMVIG da solo e, nel gruppo B, 111 pazienti hanno ricevuto Biotest CMVIG con ganciclovir. 100 mg/kg di Biotest CMVIG sono stati somministrati e.v. prima del trapianto e nei giorni postoperatori 1, 7, 14, 21 e 28. I pazienti con malattia da CMV sono stati trattati con ganciclovir per 21 giorni in combinazione con una riduzione della terapia immunosoppressiva. Inoltre, è stato

somministrato Biotest CMVIG a intervalli settimanali. Nel gruppo A, il 53,1% presentava un'infezione da CMV e il 32,3% (31/96 pazienti) presentava malattia da CMV. Nel gruppo B, il 65,8% presentava un'infezione da CMV e l'11,7% (13/111 pazienti) presentava malattia da CMV. Nel gruppo A sono stati osservati quattro decessi associati al CMV; 3 pazienti sono morti a causa di una severa sepsi da CMV e 1 paziente è deceduto a causa di un'encefalite da CMV. Nel gruppo B non sono stati osservati decessi associati al CMV, il che rispecchia un beneficio statisticamente significativo della profilassi combinata con Biotest CMVIG e ganciclovir in confronto al solo Biotest CMVIG ($p = 0.0326$).

Uno studio in aperto, monocentrico ha esaminato l'immunizzazione passiva contro CMV in riceventi adulti di allotrapianto (146 pazienti sottoposti a trapianto cardiaco tra il 1984 e il 1991, età mediana 47 anni). Il periodo di follow-up era compreso tra 13 e 73 mesi (mediana 43 mesi). La terapia immunosoppressiva di mantenimento era costituita da ciclosporina A e prednisone. In 11 pazienti, a questo regime è stata aggiunta azatioprina a causa delle recidive di rigetto nel primo anno. Nel gruppo di trattamento, 65 pazienti CMV (R-) hanno ricevuto 150 mg/kg di Biotest CMVIG durante l'intervento e 100 mg/kg di Biotest CMVIG nei giorni 2, 7, 14, 28, 42, 56 e 72 dopo il trapianto, mentre il gruppo di controllo era composto da 81 pazienti CMV (R+) che non hanno ricevuto alcuna profilassi anti-CMV. Nel gruppo di trattamento, 21/65 pazienti (R-) (32,3%) hanno presentato un'infezione da CMV e 11/65 pazienti (R-) (16,9%) hanno presentato malattia da CMV. Nel gruppo di controllo, 40/81 pazienti (R+) (49,4%) hanno presentato un'infezione da CMV e 10/81 pazienti (R+) (12,3%) hanno presentato malattia da CMV.

Trapianto polmonare

Uno studio retrospettivo, monocentrico ha esaminato le immunoglobuline anti-CMV per la profilassi e il trattamento dell'infezione da CMV (sono stati studiati 156 pazienti adulti sottoposti a trapianto polmonare tra il 2007 e il 2011, con età media di 52 anni (intervallo 17-67 anni)). La durata mediana del follow-up è stata di 19,2 mesi. Tutti i pazienti hanno ricevuto un'induzione con basiliximab e una tripla immunosoppressione (tacrolimus, micofenolato mofetile, metilprednisolone seguito da prednisolone). Ganciclovir e.v. è stato iniziato in tutti i pazienti a rischio (D+/R- o R+) durante la prima settimana post-trapianto. Nel gruppo di trattamento, 23 pazienti D+/R- hanno ricevuto 2 ml/kg di Biotest CMVIG nei giorni 1, 4, 8, 15, e 30 post-trapianto e successivamente a intervalli mensili per un altro anno, e valganciclovir per 6 mesi. Nel gruppo di controllo, 133 pazienti R+ hanno ricevuto valganciclovir per 3 mesi. Nel gruppo di trattamento, 14/23 pazienti (D+/R-) (61%) hanno presentato un'infezione da CMV e 4/23 pazienti (D+/R-) (17,4%) hanno presentato malattia da CMV mentre, nel gruppo di controllo, 46/133 pazienti (R+) (35%) hanno presentato un'infezione da CMV e 6/133 pazienti (R+) (4%) hanno presentato malattia da CMV. La mortalità è stata di 4/23 pazienti (D+R-) (17,4%) nel gruppo di trattamento e 40/133 pazienti (R+) (30%) nel gruppo di controllo.

Uno studio comparativo, retrospettivo ha esaminato la profilassi combinata anti-CMV dopo trapianto polmonare in 68 pazienti adulti sottoposti a trapianto di polmone (età media 55,8 anni nel gruppo di trattamento e 49,2 anni nel gruppo di controllo) con allotrapianto CMV sieropositivo. Il periodo mediano di follow-up è stato di 16,5 mesi nel gruppo di controllo (da 5,3 a 69,5 mesi) e di 23,8 mesi nel gruppo di studio (da 11,9 a 35 mesi). Nel gruppo di controllo, 30 pazienti (sottoposti a trapianto tra il 1994 e il 2000) ha ricevuto ganciclovir da solo nei primi 3 mesi dopo l'intervento; nel gruppo di trattamento, 38 pazienti (sottoposti a trapianto tra il 2000 e il 2004) hanno ricevuto un trattamento aggiuntivo con 1 ml/kg di Biotest CMVIG in 7 dosi nel primo mese dopo il trapianto.

Tabella 1: risultati dello studio

	Gruppo di trattamento (ganciclovir + Biotest CMVIG) (N=38)	Gruppo di controllo (ganciclovir da solo) (N=30)
Sopravvivenza a 1 anno	81,6%	63,3%
Sopravvivenza a 3 anni	71,5%	40%

Assenza di riattivazione di CMV o infezione de novo a 1 anno	71,5%	51,1%
Assenza di riattivazione di CMV o infezione de novo a 3 anni	66,4%	30%
Sviluppo di malattia da CMV durante il follow-up	13,2%	43,3%
Sviluppo di polmonite da CMV	13,2%	33,3%
Presenza di sindrome da CMV	0%	10%
Assenza di sindrome da bronchiolite obliterante (BOS) a 1 anno	91,0%	69,7%
Assenza di BOS a 3 anni	82%	54,3%
Decesso correlato a CMV	0%	16,7%

Trapianto di midollo osseo (BMT)

Uno studio comparativo randomizzato ha esaminato l'uso di iperimmunoglobuline per via endovenosa nella prevenzione dell'infezione da CMV in 49 pazienti adulti affetti da leucemia e sottoposti a BMT allogenico da fratelli HLA-compatibili (età media 22 (Biotest CMVIG) e 22,5 anni (controllo)). Il follow-up è stato di 110 giorni. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a condizionamento con ciclofosfamide e irradiazione corporea totale. Nel gruppo di trattamento, 26 pazienti hanno ricevuto 1 ml/kg di Biotest CMVIG e, nel gruppo di controllo, 23 pazienti hanno ricevuto 2 ml/kg di immunoglobulina normale il giorno -7 e nei giorni 13, 33, 73 e 93 dopo BMT. Nei primi 110 giorni dopo BMT, 1/26 pazienti (4%) del gruppo di trattamento e 6/23 pazienti (26%) del gruppo di controllo hanno sviluppato una polmonite interstiziale correlata a CMV. Due pazienti del gruppo trattato con Biotest CMVIG hanno sviluppato una polmonite interstiziale correlata a CMV dopo il termine del trattamento (giorni 143 e 153).

Uno studio in aperto, non comparativo ha esaminato la riduzione della malattia da CMV dopo profilassi con iperimmunoglobulina anti-CMV più aciclovir per via orale in 93 riceventi adulti di BMT (età mediana 22 anni, intervallo 1-49 anni). Una GVHD acuta è stata segnalata in 43 (48,3%) (grado <II), 18 (20,2%) (grado II) e 28 (34,3%) (grado III-IV) pazienti. L'irradiazione corporea totale è stata utilizzata con regime frazionato nei giorni da -3 a -1. Sono stati somministrati 100 mg/kg di Biotest CMVIG due volte prima del BMT e successivamente ogni tre settimane fino al giorno 100 dopo BMT. 11/93 pazienti (11,8%) presentavano evidenza di infezione da CMV; tra questi, 6 pazienti hanno sviluppato un'infezione da CMV durante la profilassi con iperimmunoglobuline anti-CMV e 5 pazienti hanno presentato una riattivazione del virus dopo il termine della somministrazione di Biotest CMVIG. Dei pazienti affetti da GVHD severa, 10/38 pazienti (26,2%) hanno sviluppato un'infezione da CMV, in confronto a soltanto 1/55 pazienti (1,8%) con GVHD lieve.

Risultati delle meta-analisi

Le meta-analisi dei dati in letteratura sull'efficacia clinica sono state condotte per valutare tutti i dati pubblicati su Biotest CMVIG nell'indicazione approvata profilassi, indipendentemente dal disegno dello studio. La percentuale di infezione da CMV è stata determinata come parametro analizzato per l'endpoint primario. Una meta-analisi si riferisce a tutti gli studi, indipendentemente dal tipo di trapianto, e una si riferisce soltanto ai trapianti di organi solidi (trapianto di midollo osseo/leucemia non inclusi), vedere i risultati nella tabella 2.

Tabella 2: risultati delle meta-analisi:

	Biotest CMVIG n/N % IC 95% Clopper-Pearson	Gruppo di controllo n/N % IC 95% Clopper-Pearson
Meta-analisi (tutte le indicazioni)	422/1137 37,1% 34,3% - 40,0%	286/637 44,9% 41,0% - 48,9%
Test chi quadrato bilaterale: valore p = 0,001		

Meta-analisi (trapianto renale, cardiaco e polmonare)	390/969	283/603
	40,2%	46,9%
	37,1% - 43,4%	42,9% - 51,0%
Test chi quadrato bilaterale: valore p = 0,009		

In entrambe le analisi è stata osservata una riduzione significativa dell'infezione da CMV nei pazienti trattati con Biotest CMVIG. In tutte le indicazioni, la percentuale di infezione da CMV è stata ridotta dal 44,9% dei pazienti nel gruppo di controllo al 37,1% dei pazienti nel gruppo Biotest CMVIG (p = 0,001). Considerando soltanto i trapianti di rene, cuore e polmone, la riduzione è stata dal 46,9% al 40,2% di tutti i pazienti (p = 0,009).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione endovenosa, Cytomegatect è immediatamente e interamente biodisponibile nella circolazione del ricevente. La distribuzione del medicinale tra il plasma e il liquido extracellulare è relativamente rapida; l'equilibrio tra i compartimenti intra- ed extra-vascolare è raggiunto dopo circa 3-5 giorni.

Cytomegatect ha un'emivita di 25 giorni. L'emivita può variare da paziente a paziente e in dipendenza dal quadro clinico.

Le IgG e i complessi di IgG vengono degradati nelle cellule del sistema reticoloendoteliale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le immunoglobuline sono componenti normali dell'organismo umano. Gli studi di tossicità a dosi ripetute ed embriofetale non possono essere condotti a causa degli effetti di induzione e interferenza anticorpale.

Poiché l'esperienza clinica non indica effetti cancerogeni o mutageni delle immunoglobuline, non sono ritenute necessarie analisi sperimentali, in particolare in specie eterologhe.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicina, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali né con qualsiasi altro prodotto a base di IVIg.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Il medicinale deve essere usato immediatamente dopo la prima apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10 ml o 50 ml di soluzione per infusione endovenosa pronta per l'uso in un flaconcino (vetro di tipo II), con tappo (bromobutile) e capsula di chiusura (alluminio).

Una scatola contiene:

1 flaconcino con 10 ml (1.000 U) di soluzione per infusione o

1 flaconcino con 50 ml (5.000 U) di soluzione per infusione

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale deve essere portato a temperatura ambiente o corporea prima dell'uso.

Prima della somministrazione, i preparati devono essere ispezionati visivamente per escludere la presenza di particelle e alterazioni di colore. La soluzione deve essere limpida o leggermente opalescente e incolore o di colore giallo chiaro. Le soluzioni torbide o che presentino precipitati non devono essere utilizzate.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biotest Pharma GmbH
Landsteinerst. 5
63303 Dreieich
Germania

Tel.: +49 6103 801-0

Fax: +49 6103 801-150

E-mail: mail@biotest.com

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 046731016: "100 U/ml soluzione per infusione" 1 flaconcino da 10 ml

AIC n. 046731028: "100 U/ml soluzione per infusione" 1 flaconcino da 50 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

08/07/2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO