

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cytotect® CP Biotest 100 E/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Cytomegalie-Immunglobulin vom Menschen

50 mg/ml Plasmaproteine vom Menschen (davon mindestens 96 % Immunglobulin G), mit einem Gehalt an Antikörpern gegen Cytomegalie-Virus von 100 E*/ml

* Einheiten des Referenzpräparates des Paul-Ehrlich-Institutes

Die Verteilung der IgG-Subklassen ist ca. 65 % IgG1, 30 % IgG2, 3 % IgG3, 2 % IgG4.

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Klare oder leicht opaleszierende und farblos bis leicht gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Tagesdosis: 1 ml pro kg Körpergewicht.

Mit der Verabreichung sollte am Tag der Transplantation begonnen werden. Im Falle einer Knochenmarkstransplantation 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.

Art der Anwendung

Cytotect CP Biotest wird intravenös mit einer Infusionsgeschwindigkeit von zunächst 0,08 ml/kg KG/Std. über einen Zeitraum von 10 Minuten infundiert. Wird das Präparat 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 die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen homologe Immunglobuline, insbesondere in den sehr seltenen Fällen von IgA-Mangel, wenn der Patient Antikörper gegen IgA aufweist.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bestimmte schwere unerwünschte Nebenwirkungen können im Zusammenhang mit der Infusionsgeschwindigkeit stehen. Da mit steigender Infusionsgeschwindigkeit eine

Tendenz zur Zunahme unerwünschter Ereignisse verbunden ist, muss die unter 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“ empfohlene Infusionsgeschwindigkeit beachtet werden, und die Patienten müssen während der gesamten Dauer der Infusion kontrolliert und auf Symptome unerwünschter Wirkungen beobachtet werden.

Bestimmte unerwünschte Nebenwirkungen können häufiger auftreten bei

- einer hohen Infusionsgeschwindigkeit,
- Patienten mit Hypo- oder Agammaglobulinämie mit oder ohne IgA-Mangel,
- Patienten, die zum ersten Mal Immunglobulin vom Menschen erhalten oder, in seltenen Fällen, bei einem Wechsel des Immunglobulin-Präparates oder nach einer längeren Behandlungspause.

Echte Überempfindlichkeitsreaktionen sind selten. Sie können in den sehr seltenen Fällen von IgA-Mangel mit Anti-IgA-Antikörpern auftreten.

Selten kann es durch Immunglobulingabe zu Blutdruckabfall mit anaphylaktischen Reaktionen kommen, selbst bei Patienten, die bei früheren Immunglobulingaben keine Überempfindlichkeitsreaktionen gezeigt hatten.

Mögliche Komplikationen können oftmals vermieden werden, wenn sichergestellt wird, dass

- die Patienten nicht überempfindlich gegen Immunglobulin vom Menschen sind
- das Arzneimittel anfangs langsam (0,08 ml/kg KG/Std.) verabreicht wird,
- die Patienten während der gesamten Dauer der Infusion sorgfältig überwacht und auf Symptome unerwünschter Wirkungen beobachtet werden. Insbesondere solche Patienten, die erstmals Immunglobulin vom Menschen erhalten, die bisher mit einem anderen Immunglobulin-Präparat behandelt wurden oder die eine längere Behandlungspause hatten, müssen während der gesamten Dauer der ersten Infusion sowie eine Stunde lang nach der ersten Infusion auf mögliche Nebenwirkungen beobachtet werden. Alle anderen Patienten sind mindestens 20 Minuten nach der Verabreichung zu beobachten.

Es gibt klinische Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Verabreichung von intravenösen Immunglobulinen (IVIg) und thromboembolischen Ereignissen wie Myokardinfarkt, 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: übergewichtige Patienten sowie Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse wie fortgeschrittenes Alter, Hypertonie, Diabetes mellitus, bekannter Gefäßerkrankung oder thrombotischen Episoden, Patienten mit erworbenen oder erblichen thrombophilen Störungen, Patienten mit längerer körperlicher Immobilisation, Patienten mit schwerer Hypovolämie sowie Patienten mit Erkrankungen, welche die Viskosität des Blutes erhöhen.

Fälle von akutem Nierenversagen wurden bei Patienten beschrieben, die eine Therapie mit IVIg erhielten. In den meisten Fällen wurden Risikofaktoren erkannt, z.B. vorbestehende Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Hypovolämie, Übergewicht, nephrotoxische Begleitmedikation oder Alter über 65 Jahre.

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

Diese Berichte über Nierenfunktionsstörungen und akutes Nierenversagen wurden zwar mit der Anwendung vieler der zugelassenen IVIg-Präparate in Verbindung gebracht, jedoch war der Anteil der Präparate, die Saccharose als Stabilisator enthielten, unverhältnismäßig groß. Bei Risikopatienten soll die Anwendung von saccharosefreien Immunglobulin-Präparaten erwogen werden. Cytotect CP Biotest enthält keine Saccharose.

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

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.

Bei einer Nebenwirkung muss entweder die Infusionsgeschwindigkeit vermindert oder die Infusion abgesetzt werden. Die erforderliche Behandlung hängt von der Art und Schwere der Nebenwirkung ab. Bei einem Schock sind die aktuellen Standardmaßnahmen für eine Schockbehandlung anzuwenden.

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 oder Erreger zu.

Die ergriffenen Maßnahmen werden als wirksam gegenüber umhüllten Viren wie HIV, HBV und HCV und für das nicht umhüllte 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.

Es wird auf die Dokumentationspflicht gemäß Transfusionsgesetz hingewiesen.

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 Arzneimittels 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.

Auswirkungen auf serologische Untersuchungen:

Bei der Beurteilung von serologischen Testergebnissen muss berücksichtigt werden, dass es nach Injektion eines Immunglobulins durch einen vorübergehenden Anstieg passiv übertragener Antikörper zu positiven Testergebnissen kommen kann.

Die passive Übertragung von Antikörpern gegen Erythrozyten-Antigene, z.B. A, B und D, kann einige serologische Tests auf Erythrozyten-Alloantikörper (z.B. Coombs-Test), die Retikulozytenzählung sowie den Haptoglobintest verfälschen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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. Die lange klinische Erfahrung mit Immunglobulinen lässt erkennen, dass keine schädlichen Auswirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft, den Fötus oder das Neugeborene zu erwarten sind.

Immunglobuline gehen in die Muttermilch über und können zur Übertragung schützender Antikörper auf das Neugeborene beitragen.

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

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Immunglobuline Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig: $\geq 1/10$; Häufig: $\geq 1/100$, $< 1/10$; Gelegentlich: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; Selten: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; Sehr selten: $< 1/10.000$, nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

Information zum Infektionsrisiko: siehe 4.4.

Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Reversible hämolytische Anämie/Hämolyse	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Übelkeit	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Anstieg des Serumkreatininspiegels und/oder akutes Nierenversagen	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Vorübergehende kutane Reaktion	Selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelenkschmerzen, leichte Rückenschmerzen	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Reversible aseptische Meningitis	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Niedriger Blutdruck Thromboembolische Reaktionen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie und tiefe Venenthrombose	Gelegentlich Sehr selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schüttelfrost, Fieber	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Allergische Reaktionen Überempfindlichkeitsreaktionen mit plötzlichem Blutdruckabfall, in Einzelfällen bis zum anaphylaktischen Schock, auch wenn der Patient bei früheren Anwendungen keine Reaktion gezeigt hat	Gelegentlich Selten

4.9 Überdosierung

Eine Überdosis kann zu einer Flüssigkeitsüberbelastung und Hyperviskosität führen, insbesondere bei Risikopatienten, einschließlich älteren Patienten oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Spezifische Immunglobuline, ATC-Code: J06BB09

Cytotect CP Biotest ist eine Immunglobulin-Präparation aus Plasma von Spendern, die einen hohen Antikörper-Titer gegen Cytomegalie-Viren besitzen. Die IgG-Subklassenverteilung entspricht nahezu der des humanen Plasmas.

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 Halbwertszeit von ca. 25 Tagen. Diese Halbwertszeit 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. Die Bestim-

mung der akuten Toxizität an Tieren hat keine Relevanz, da höhere Dosen zu Kreislaufüberlastung führen. Studien zur chronischen Toxizität und zur embryo-foetalen Toxizität sind aufgrund der Induktion von und Interferenz mit Antikörpern nicht durchführbar. Wirkungen des Produkts auf das Immunsystem von Neugeborenen wurden nicht untersucht.

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 nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Öffnen des Behälters soll die Lösung sofort verabreicht werden. Wegen des Risikos einer bakteriellen Verunreinigung ist nicht verwendete Lösung zu verwerfen.

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.

Nach Ablauf des Verfalldatums soll das Präparat nicht mehr angewendet werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Gebrauchsfertige Lösung zur intravenösen Infusion in Durchstichflaschen (Glasart II), mit Stopfen (Brombutyl) und Schutzkappe (Aluminium).

Originalpackung mit einer Durchstichflasche zu 1000 E/10 ml

Originalpackung mit einer Durchstichflasche zu 5000 E/50ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Biotest Pharma GmbH
Landsteinerstraße 5
63303 Dreieich
Tel.: 06103 801-0
Telefax: 06103 801-150 und 801-727

8. ZULASSUNGSNUMMER

6a/96

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

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

10. STAND DER INFORMATION

Mai/2010

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. HERKUNFTSLÄNDER DES BLUTPLASMAS

Belgien, Deutschland, Österreich, Schweiz, USA.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Postfach 11 01 71

10831 Berlin