

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

CYTOTECT CP BIOTEST 100 U/mL

Solution pour perfusion
Immunoglobuline humaine du cytomégalo virus

Statut du médicament :
Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative (ATUn)

Novembre 2019

**Agence nationale de sécurité du médicament et des
produits de santé (ANSM)**

ATU
143-147 Bd Anatole France, 93285 Saint Denis Cedex
E-mail: atu@ansm.sante.fr

Titulaire de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation

BIOTEST Pharma GmbH
Landsteinerstraße 5, D-63303 Dreieich, ALLEMAGNE
Tel: +49 6103 801 0 / Fax: +49 6103 801-150
Email: mail@biotest.de

Représenté par

BIOTEST France
45-47 rue d'Hauteville, 75010 Paris
Tél: 01 84 17 56 20 / Fax: 01 84 17 51 20
Email: mail.fr@biotest.com

Cellule ATUn Cytotect CP

Société Euraxi, 10 Rue Gutenberg, 37300 Joué les Tours
Tél: 0800 006 114/ Fax: 02 46 99 03 78
Email: cytotectcp@euraxipharma.fr

Table des matières

1 INTRODUCTION.....	3
1.1 Le médicament.....	3
1.2 Autorisation temporaire d'utilisation nominative	3
1.2.1 Généralités	3
1.2.2 Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)	3
1.3 Information des patients.....	4
2 MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS	4
2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur	4
2.1.1 Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative.....	4
2.1.2 Suivi médical des patients	5
2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé.....	6
2.2.1 Commandes de CYTOTECT CP	6
2.3 Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé.....	6
2.4 Rôle du laboratoire BIOTEST FRANCE	7
3 PHARMACOVIGILANCE	7
3.1 Rôle des professionnels de santé	7
3.1.1 Qui déclare ?	7
3.1.2 Que déclarer ?	7
3.1.3 Quand déclarer ?	7
3.1.4 Comment déclarer ?	7
3.1.5 A qui déclarer ?	7
3.2 Rôle des patients et/ou des associations de patients.....	8
3.3 Rôle du laboratoire BIOTEST par l'intermédiaire de la société INFARAMA.....	8
3.3.1 Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables graves dont BIOTEST a connaissance.....	8
3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse	8
3.4 Rôle de l'ANSM	8
3.5 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national.....	9
ANNEXES	10
Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur	11
Annexe B : Note d'information destinée au patient	19
Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative	27
Annexes D : Fiches de suivi médical	28
• Annexe D0 : Fiche de demande de PUT	
• Annexe D1 : Fiche de demande d'accès au traitement	
• Annexe D2 : Fiche de suivi	
• Annexe D3 : Fiche d'arrêt de traitement	
• Annexe D4 : Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu	
• Annexe D5 : Fiche de signalement de grossesse	

REFERENCES

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament

CYTOTECT CP BIOTEST 100 U/mL solution pour perfusion intraveineuse est une préparation d'immunoglobulines G (IgG), avec un taux d'anticorps spécifiques anti-cytomégalovirus d'au moins 100 U/mL.

CYTOTECT CP BIOTEST est utilisé dans la prévention des infections à cytomégalovirus (CMV) chez les patients immunodéprimés, en particulier après transplantations d'organes solides ou autres.

CYTOTECT CP BIOTEST dispose d'une AMM en Allemagne, Suisse, Italie, Autriche, Hollande, Hongrie et Grèce.

Les données d'efficacité et de sécurité d'emploi de CYTOTECT CP BIOTEST dans la prévention des infections à CMV sont issues de données bibliographiques, pour la plupart relativement anciennes, principalement en prophylaxie primaire en monothérapie ou en association aux antiviraux.

1.2 Autorisation temporaire d'utilisation nominative

1.2.1 Généralités

L'ATU dite "nominative" permet, avant l'obtention de l'AMM, une mise à disposition exceptionnelle de certains médicaments lorsqu'ils répondent aux critères définis au 2° du I de l'article L.5121-12 du Code de la Santé Publique (CSP) c'est-à-dire lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- Ils sont destinés à traiter des patients nommément désignés qui ne peuvent participer à une recherche biomédicale ;
- Ils sont destinés à traiter des maladies graves ou rares ;
- Il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché ;
- L'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées en l'état des connaissances scientifiques ;
- Le médicament est susceptible de présenter un bénéfice réel ;
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

L'ATU nominative est autorisée, pour une durée limitée, par l'ANSM, à la demande du médecin prescripteur et est subordonnée à la mise en place d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

L'ATUn, contrairement à un essai clinique, n'a pas pour objectif d'apporter une réponse sur l'efficacité du médicament mais bien de traiter des patients.

L'ATUn peut être suspendue ou retirée si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

1.2.2 Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)

Ce médicament ne bénéficiant pas d'une AMM en France, son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'ANSM, notamment en matière de pharmacovigilance. C'est pourquoi cette ATU nominative est accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, établi par l'ANSM en concertation avec le laboratoire BIOTEST Pharma GmbH représenté par BIOTEST FRANCE. Le protocole décrit :

1. Le suivi et la surveillance des patients traités : tous les patients recevant le traitement dans le cadre de cette ATUn sont suivis et surveillés selon les modalités décrites par le protocole. L'ensemble des données de surveillance collectées par les prescripteurs sont recueillies et analysées par le laboratoire BIOTEST FRANCE et transmises à l'ANSM selon une périodicité qu'elle fixe.

BIOTEST FRANCE a l'obligation de transmettre à l'ANSM, tous les 6 mois un rapport de synthèse sur cette ATUn comportant l'ensemble des données recueillies notamment :

- Les caractéristiques des patients traités ;
- Les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- Les données d'efficacité et de pharmacovigilance, comprenant une synthèse de tous les effets indésirables ainsi que toute information utile sur la tolérance du médicament recueillie en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Un résumé de ce rapport, validé par l'ANSM, est transmis par le laboratoire aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et aux Centres Anti Poison (CAP) pour information et est publié sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).

2. Toute l'information pertinente sur l'utilisation de ce médicament afin d'en assurer un bon usage, avec notamment la note d'information destinée aux prescripteurs et les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATUn.
3. Les modalités de dispensation du médicament et de surveillance des patients traités.
4. Le rôle de tous les acteurs du présent dispositif.

Un exemplaire de ce protocole est remis par la firme à chacun des médecins prescripteurs et pharmaciens d'établissements de santé qui en fait la demande ainsi qu'aux CRPV et aux CAP. Il est, par ailleurs, disponible sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique ATU).

1.3 Information des patients

Préalablement à la mise en route du traitement, chaque patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée, doit être informé par le prescripteur sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition exceptionnelle et de déclaration des effets indésirables. Une note d'information destinée au patient (Annexe B) lui est remise par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension. Le patient (son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) devra lire cette note d'information et la montrer à tout médecin consulté.

2 MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS

Dans le cadre de l'ATUn, CYTOTECT CP BIOTEST 100 U/mL est réservé à l'usage hospitalier.

Seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser.

La prescription est réservée aux spécialistes hospitaliers.

2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

2.1.1 Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative

Demande du PUT CYTOTECT CP

Tout médecin hospitalier souhaitant prescrire CYTOTECT CP BIOTEST 100 U/mL dans le cadre d'une ATUn doit faire une demande préalable de ce PUT (Annexe D0) auprès de la Cellule ATU Cytotect CP ou le télécharger directement en ligne sur le site www.ansm.sante.fr

*Cellule ATUn Cytotect CP
Euraxi, 10 Rue Gutenberg, 37300 Joué-lès-Tours
Tél: 0800 006 114 - Fax: 02 46 99 03 78
Email: cytotectcp@euraxipharma.fr*

La Cellule ATUn Cytotect CP l'adresse en retour au prescripteur et au pharmacien de l'établissement concerné.

Demande d'ATUn ou renouvellement d'ATUn

- Pour initier la demande d'autorisation nominative, le médecin hospitalier adresse :
 - la demande d'ATU nominative par télétransmission via l'application e-saturne (cf bonnes pratiques de demande d'ATUn avec e-saturne : www.ansm.sante.fr rubrique ATU) ou à titre exceptionnel via le formulaire en vigueur de demande d'ATUn (cf. Annexe C), en justifiant la demande et en précisant l'anamnèse et les traitements déjà utilisés,
 - La fiche de demande d'accès au traitement (cf. Annexes D1).
- Pour un renouvellement d'ATUn (allongement de la durée de traitement et/ou modification

de la posologie), le médecin hospitalier adresse :

- Une nouvelle demande d'ATU nominative par télétransmission via l'application e-saturne (cf bonnes pratiques de demande d'ATUn avec e-saturne : www.ansm.sante.fr rubrique ATU) ou à titre exceptionnel via le formulaire en vigueur de demande d'ATUn, en justifiant la demande (cf. Annexe C),
- La fiche de suivi médical (cf. Annexe D2).

Après avoir pris connaissance de la demande, et après évaluation, l'ANSM envoie au prescripteur et au pharmacien un avis favorable avec notamment les initiales du patient ainsi que le numéro d'autorisation de l'ATU nominative et pour une durée de traitement précise ou, le cas échéant, un avis défavorable dûment motivé.

2.1.2 Suivi médical des patients

2.1.2.1 Visite d'initiation de traitement

Après avoir obtenu l'avis favorable de l'ANSM, le médecin hospitalier prescripteur planifie une visite d'initiation de traitement à la date à laquelle le médicament sera disponible auprès de la pharmacie hospitalière.

Lors de cette visite d'initiation de traitement, le médecin :

- vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement,
- remet au patient ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée, la note d'information destinée au patient (cf. Annexe B),
- explique le traitement au patient (ou à son représentant légal ou la personne de confiance), ses effets indésirables et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- établit une ordonnance de CYTOTECT CP BIOTEST 100 U/mL et informe, si possible, le médecin traitant du patient.

2.1.2.2 Visites de suivi – Annexe D2

À échéance de l'ATU nominative, si le médecin prescripteur désire poursuivre le traitement, il devra remplir une fiche de suivi médical (cf. Annexe D2) et faire une demande de renouvellement d'ATU nominative par télétransmission via l'application e-saturne (cf bonnes pratiques de demande d'ATUn avec e-saturne : www.ansm.sante.fr rubrique ATU) ou à titre exceptionnel via le formulaire en vigueur de demande d'ATUn (cf. Annexe C), en justifiant la demande. En prophylaxie secondaire, les fiches de suivi (Annexe D2) sont ensuite à remplir tous les 6 mois.

Après avoir pris connaissance de la demande, et comme pour la demande initiale, l'ANSM adressera au prescripteur et au pharmacien un avis favorable (nouvelle autorisation) avec les initiales du patient ainsi qu'un nouveau numéro d'autorisation d'ATU nominative ou, le cas échéant, un avis défavorable de renouvellement dûment motivé.

2.1.2.3 Arrêt de traitement – Annexe D3

En fin de traitement ou en cas d'arrêt prématuré de traitement, le médecin prescripteur devra remplir la fiche d'arrêt de traitement (Annexe D3) en précisant la raison de l'arrêt. Cette fiche devra être transmise à la Cellule ATUn Cytotect CP.

Si l'arrêt est lié à la survenue d'un effet indésirable ou à une grossesse, la fiche correspondante (Annexes D4 ou D5) doit être également remplie et transmise sans délai à la Cellule ATUn Cytotect CP.

Cellule ATUn Cytotect CP

*Euraxi, 10 Rue Gutenberg 37300 Joué-lès-Tours
Tél: 0800 006 114 - Fax: 02 46 99 03 78
Email: cytotectcp@euraxipharma.fr*

2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier réalise une demande de PUT de CYTOTECT CP BIOTEST 100 U/mL, le pharmacien de son établissement en reçoit systématiquement un exemplaire. Les fiches de déclaration d'effets indésirables doivent lui permettre de déclarer au laboratoire tout effet indésirable qui lui serait rapporté lors de la dispensation.

Pour chaque patient, le pharmacien doit s'assurer qu'il dispose d'une ATU nominative de l'ANSM valide avant toute dispensation de CYTOTECT CP BIOTEST 100 U/mL.

2.2.1 Commandes de CYTOTECT CP

Les commandes et la gestion du stock sont sous la responsabilité du pharmacien d'établissement de santé.

- **Commande initiale de traitement**

Le pharmacien d'établissement de santé doit adresser à Cellule ATUn Cytotect CP les documents suivants :

- Le bon de commande de médicament
- La copie de l'ATUn
- La copie de la fiche de demande d'accès au traitement (cf. Annexes D1).

- **Commandes intermédiaires** (dans le cas où la première commande est faite pour un mois de traitement alors que l'ATUn est octroyée pour une durée supérieure)

- Le bon de commande de médicament,
- La copie de l'ATUn octroyée
- La copie de la dernière fiche de suivi (cf. Annexes D2)

- **Commandes pour une ATUn renouvelée par l'ANSM**

- Le bon de commande de médicament,
- La copie de l'ATUn renouvellement octroyée
- La copie de la fiche de suivi (cf. Annexes D2)

L'expédition de CYTOTECT CP BIOTEST 100 U/mL par BIOTEST sera conditionnée à la réception de ces documents. Toutes les commandes devront être adressées à :

Cellule ATUn Cytotect CP

*Euraxi, 10 Rue Gutenberg 37300 Joué-lès-Tours
Tél: 0800 006 114 - Fax: 02 46 99 03 78
Email: cytotectcp@euraxipharma.fr*

2.3 Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé

L'ANSM a mis en place avec BIOTEST FRANCE ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

Le rôle de l'ANSM réside en l'évaluation, puis l'octroi ou le refus des ATU nominatives de CYTOTECT CP BIOTEST 100 U/mL. Cela s'applique pour les demandes initiales mais aussi pour les demandes de renouvellement.

L'ANSM évalue tous les 6 mois le rapport de synthèse de l'ATUn réalisé par BIOTEST FRANCE. Après validation par l'ANSM, un résumé de ces rapports sera transmis tous les 6 mois par BIOTEST

FRANCE aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information et sera diffusé sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).

2.4 Rôle du laboratoire BIOTEST FRANCE

BIOTEST FRANCE, par l'intermédiaire de la Cellule ATUn Cytotect CP fournit un exemplaire de ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations aux médecins qui en font la demande et pharmaciens concernés exerçant dans un établissement de santé publique ou privé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

BIOTEST FRANCE honore les commandes de CYTOTECT CP BIOTEST 100 U/mL émanant des pharmaciens dans les conditions détaillées précédemment au paragraphe "2.2.1 Commandes de Cytotect CP".

BIOTEST FRANCE par l'intermédiaire de la Cellule ATUn Cytotect CP :

- collecte toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT, notamment les informations de pharmacovigilance et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance,
- partage les informations de pharmacovigilance avec le CRPV de Brest chargé du suivi national de CYTOTECT CP BIOTEST 100 U/mL,
- analyse toutes les informations recueillies et transmet un rapport, tous les 6 mois, à l'ANSM ainsi qu'au CRPV en charge du suivi national,
- diffuse, tous les 6 mois, le résumé de ces rapports validé par l'ANSM aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

3 PHARMACOVIGILANCE

3.1 Rôle des professionnels de santé

3.1.1 Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament en ATU, doit en faire la déclaration. Tout autre professionnel de santé peut également déclarer.

3.1.2 Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, et d'exposition professionnelle. Une exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement est aussi à signaler.

3.1.3 Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé en a connaissance.

3.1.4 Comment déclarer ?

En cas d'effet indésirable : la déclaration se fait à l'aide de la fiche de déclaration d'effets indésirables (cf. Annexe D4). En cas d'arrêt de traitement, remplir également la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexe D3).

En cas de grossesse : la déclaration se fait à l'aide de la fiche de signalement de grossesse (cf. Annexe D5).

3.1.5 A qui déclarer ?

Cellule ATUn Cytotect CP
Euraxi, 10 Rue Gutenberg 37300 Joué-lès-Tours
Tél: 0800 006 114 - Fax: 02 46 99 03 78
Email: cytotectcp@euraxipharma.fr

3.2 Rôle des patients et/ou des associations de patients

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient peuvent déclarer :

- les effets indésirables que le patient ou son entourage suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement,
- les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages.

Comment déclarer ?

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr.

3.3 Rôle du laboratoire BIOTEST par l'intermédiaire de la société INFARAMA

BIOTEST FRANCE collecte les informations de pharmacovigilance recueillies par les professionnels de santé et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance.

3.3.1 Transmission à l'ANSM des effets indésirables dont BIOTEST a connaissance

BIOTEST / INFARAMA a l'obligation de transmettre à l'ANSM (via EudraVigilance module EVPM) tous les effets indésirables ayant été portés à sa connaissance et survenus :

- en France,
- dans un pays hors Union Européenne,
- et pour les cas survenus dans les autres pays de l'Union Européenne de s'assurer de leur transmission à EudraVigilance selon les procédures en vigueur dans le pays de survenue.

Les modalités pratiques de transmission de ces cas au CRPV chargé du suivi national sont définies par le CRPV et transmises à Cellule ATU Cytotect CP.

Ces modalités ne concernent pas la transmission d'observations d'effets indésirables suspects, inattendus et graves (SUSARs), survenus dans le cadre d'essais cliniques interventionnels.

En cas d'effet indésirable grave (quel que soit le pays de survenue et son cadre d'utilisation) ou de fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament et nécessitant d'adresser rapidement une information aux utilisateurs du médicament en ATU (médecins, pharmaciens, patients), BIOTEST / INFARAMA contacte l'ANSM sans délai et lui transmet tout document utile.

3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse

BIOTEST établit tous les 6 mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation, l'ensemble des effets indésirables, ainsi que toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi de CYTOTECT CP BIOTEST 100 U/mL.

Ce rapport de synthèse accompagné d'un projet de résumé, est transmis par BIOTEST FRANCE tous les 6 mois à l'ANSM par courrier et par mail (atuinfhep@ansm.sante.fr) et au CRPV en charge du suivi national.

Après validation par l'ANSM, BIOTEST FRANCE transmet tous les 6 mois le résumé de ce rapport aux médecins, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et CAP.

Ce résumé sera également diffusé sur le site Internet de l'ANSM.

3.4 Rôle de l'ANSM

L'ANSM :

- prend connaissance des informations qui lui sont transmises par BIOTEST FRANCE ainsi que par le CRPV en charge du suivi national et prendra toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament.
- informe BIOTEST FRANCE de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement,
- valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établi par BIOTEST FRANCE avant sa diffusion par ce dernier,
- diffuse sur son site Internet (www.ansm.sante.fr) le PUT ainsi que les résumés des rapports de synthèse.

3.5 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national

Le CRPV de Brest a été désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec CYTOTECT CP BIOTEST 100 U/mL.

Il est destinataire (via BIOTEST / INFARAMA) des effets indésirables graves transmis à l'ANSM, des rapports périodiques de synthèse et de leurs résumés et exerce un rôle d'expert pour l'analyse de ces documents.

Il peut demander à BIOTEST FRANCE de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

ANNEXES

Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative

Annexes D : Fiches de suivi médical

- Annexe D0 : Fiche de demande de PUT
- Annexe D1 : Fiche de demande d'accès au traitement
- Annexe D2 : Fiche de suivi
- Annexe D3 : Fiche d'arrêt de traitement
- Annexe D4 : Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu
- Annexe D5 : Fiche de signalement de grossesse

Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur

NOTE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE DESTINEE AU PRESCRIPTEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CYTOTECT CP BIOTEST 100 U/mL, solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Immunoglobuline humaine du cytomégalovirus

1 ml de solution contient 50 mg de protéines plasmatiques humaines, dont au moins 96% d'immunoglobulines G (IgG) et un taux d'anticorps anti-cytomégalovirus de 100 U*.
(*unités du produit de référence de l'Institut Paul Ehrlich)

La répartition des sous-classes d'IgG est approximativement :

IgG1	65 %
IgG2	30 %
IgG3	3 %
IgG4	2 %

La teneur en immunoglobulines A (IgA) est ≤ 2 mg/ml.

Les immunoglobulines spécifiques du CMV sont produites à partir de plasma humain.

Pour la liste complète des excipients, reportez-vous à la section 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion intraveineuse.

La solution est limpide à légèrement opalescente et incolore à jaune pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Dans le cadre de son Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative, le traitement par CYTOTECT CP BIOTEST sera évalué au cas par cas dans les situations d'impasse thérapeutique (en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec/résistance aux antiviraux disponibles) en prophylaxie d'une infection à cytomégalovirus ou en traitement d'une infection à cytomégalovirus.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Les doses et le schéma posologique dépendent de l'utilisation prévue.

- *Prévention de l'infection à cytomégalovirus (prophylaxie primaire ou secondaire) :*
 - Initiation : J0 : 1 ml/kg soit 100U/kg
 - Maintenance : 1ml/kg. Un total d'au moins 6 doses de 1ml/kg à intervalles de 2 à 3 semaines sont généralement administrées

Le nombre de doses unitaires dépendra de l'état des défenses immunologiques ou de l'intensité de la chimiothérapie.

- *Traitement de l'infection à cytomégalo virus :*
 - Initiation: 4ml/kg soit 400UI/kg à J0, J4, J8
 - Maintenance : 2ml/kg soit 200UI/kg à J12, J16

Sur la base d'une étude publiée sur un nombre limité de patients, des résultats positifs peuvent être obtenus avec une dose de 4ml/kg (4ml = 400U), administrée aux jours 0, 4, 8, suivie d'une dose de 2ml/kg (2ml = 200U) aux jours 12 et 16. (Blacklock H.A et al, Lancet (1985)152-153)

Dans les cas particuliers où une poursuite du traitement est nécessaire, la posologie et la durée du traitement seront adaptées en fonction de la réponse virologique.

Population pédiatrique :

Chez les enfants et adolescents (0-18 ans), la posologie est similaire à celle des adultes, puisqu'elle est basée sur le poids corporel et la réponse clinique selon les conditions précisées précédemment.

Mode d'administration

L'administration de CYTOTECT CP BIOTEST se fait par perfusion intraveineuse à la vitesse de 0,08 ml/kg/h pendant 10 minutes. Si le produit est bien toléré, la vitesse de perfusion peut être augmentée lentement jusqu'à 0,8 ml/kg/h, et maintenue jusqu'à la fin de la perfusion.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à tout composant du produit, composant actif ou excipient listés à la section 6.1.
- Hypersensibilité aux immunoglobulines humaines, en particulier les patients présentant des anticorps anti-IgA.

4.4. Mises en garde et précautions d'emploi

Traçabilité :

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Certains effets indésirables sévères peuvent être liés à la vitesse de perfusion. La vitesse de perfusion recommandée à la section 4.2 doit être scrupuleusement respectée. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant toute la durée de perfusion afin de détecter d'éventuels effets indésirables.

Certains effets indésirables peuvent se produire plus fréquemment :

- en cas de vitesse de perfusion élevée
- chez les patients qui reçoivent une immunoglobuline humaine normale pour la première fois ou, dans de rares cas, lorsque l'immunoglobuline humaine normale est changée ou qu'un intervalle de temps prolongé s'est écoulé depuis la perfusion précédente.

Les complications potentielles peuvent souvent être évitées en s'assurant que les patients :

- ne sont pas sensibles à l'immunoglobuline humaine normale, en commençant par injecter le produit lentement (0.08ml/kg/h)
- sont étroitement surveillés à la recherche de tout symptôme éventuel pendant toute la période de perfusion. En particulier, les patients recevant pour la première fois une immunoglobuline humaine normale, les patients ayant reçu précédemment une autre immunoglobuline intraveineuse (IgIV) ou les patients pour lesquels un intervalle de temps prolongé s'est écoulé depuis la perfusion précédente, doivent être surveillés pendant toute la durée de la première administration et pendant l'heure qui suit afin de détecter d'éventuels effets indésirables. Tous les autres patients doivent être surveillés pendant au moins 20 minutes après l'administration.

En cas d'effet indésirable, la vitesse de perfusion doit être réduite ou la perfusion arrêtée. Le traitement requis dépend de la nature et de la sévérité de l'effet indésirable.

En cas de choc, le traitement médical classique du choc doit être mis en oeuvre.

Chez tous les patients, l'administration d'IgIV nécessite :

- Une hydratation adéquate avant le début de la perfusion d'IgIV.
- La surveillance de la diurèse.

- La surveillance de la créatininémie.
- De ne pas utiliser concomitamment de diurétiques de l'anse.

Hypersensibilité

Les véritables réactions d'hypersensibilité sont rares. Elles peuvent se produire chez les patients présentant des anticorps anti-IgA.

L'IgIV n'est pas indiquée chez les patients présentant un déficit sélectif en IgA lorsque le déficit en IgA est la seule anomalie d'intérêt.

Dans de rares cas, l'immunoglobuline humaine normale peut entraîner une baisse de la pression artérielle avec une réaction anaphylactique, y compris chez les patients qui avaient toléré un traitement antérieur par l'immunoglobuline humaine normale.

Réactions thromboemboliques

Il existe des preuves cliniques d'une association entre l'administration d'IgIV et des événements thromboemboliques tels que l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde. Ces événements sont probablement liés à une augmentation relative de la viscosité du sang due à un apport important en immunoglobulines chez les patients à risque. Toutes les précautions doivent être prises lors de la prescription et la perfusion d'IgIV chez les patients obèses et chez les patients avec des facteurs de risque préexistants pour les événements thrombotiques (tels que l'âge avancé, l'hypertension artérielle, le diabète et un antécédent de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, chez les patients atteints de troubles thromboemboliques acquis ou héréditaires, les patients avec des périodes d'immobilisation prolongée, les patients avec une hypovolémie sévère, les patients atteints de maladies associées à une augmentation de la viscosité du sang).

Chez les patients à risque d'effets indésirables thromboemboliques, les IgIV doivent être administrées à la vitesse de perfusion et à la dose la plus faible possible.

Insuffisance rénale aiguë

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients traités par IgIV. Dans la plupart des cas, des facteurs de risque ont été identifiés, comme une insuffisance rénale préexistante, un diabète sucré, une hypovolémie, une surcharge pondérale, l'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques ou un âge supérieur à 65 ans.

En cas d'insuffisance rénale, l'arrêt de l'IgIV doit être envisagé.

Bien que les cas de dysfonction rénale et d'insuffisance rénale aiguë aient été associés à l'utilisation de nombreuses spécialités d'IgIV contenant des excipients divers tels que sucrose, glucose et maltose, celles contenant du saccharose comme stabilisateur ont représenté une part disproportionnée du nombre total de notifications. Chez les patients à risque, l'utilisation d'IgIV ne contenant pas ces excipients doit être envisagée. Cytotect CP BIOTEST ne contient pas de saccharose, de maltose ou de glucose.

Chez les patients à risque d'insuffisance rénale aiguë, les IgIV doivent être administrées à la vitesse de perfusion et à la dose la plus faible possible.

Syndrome de méningite aseptique

Des cas de syndrome de méningite aseptique (SMA) ont été rapportés en association avec un traitement par IgIV. L'arrêt du traitement par IgIV a entraîné la rémission du SMA en plusieurs jours, sans séquelles. Le syndrome apparaît généralement dans les heures ou les 2 jours qui suivent un traitement par IgIV. Les analyses du liquide céphalo-rachidien sont souvent positives avec une pléocytose allant jusqu'à plusieurs milliers de cellules par mm³, principalement de type granulocytaire, et des taux de protéines élevés allant jusqu'à plusieurs centaines de mg/dl. Le SMA peut survenir plus fréquemment en cas d'association avec un traitement par IgIV à forte dose (2 g/kg).

Anémie hémolytique

Les produits à base d'IgIV peuvent contenir des anticorps de groupes sanguins qui peuvent agir comme des hémolysines et induire, in vivo, le recouvrement des globules rouges par l'immunoglobuline, ce qui provoque une réaction directe positive à l'anti-globuline (test de Coombs) et, rarement, une hémolyse. Une anémie hémolytique peut se produire après un traitement par IgIV en raison de la séquestration accrue des globules rouges (GR). Les patients qui reçoivent des IgIV doivent être surveillés afin de pouvoir déceler les signes cliniques et les symptômes d'une hémolyse (voir section 4.8)

Interférence avec les tests sérologiques

Après l'injection d'immunoglobulines, l'élévation transitoire de divers anticorps transférés passivement dans le sang du patient peut se traduire par des faux positifs.

La transmission passive d'anticorps aux antigènes érythrocytaires, par exemple A, B, D, peut interférer avec certains tests sérologiques, y compris le test de l'anti-globuline (test de Coombs), la numération des réticulocytes et l'haptoglobine.

Agents transmissibles

Les mesures classiques de prévention des infections résultant de l'utilisation de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont notamment le choix des donneurs, le dépistage de marqueurs spécifiques de l'infection dans les dons individuels et les pools de plasma et l'inclusion d'étapes de fabrication efficaces pour l'inactivation/l'élimination des virus. En dépit de ces mesures, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, la possibilité de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclue. Cela s'applique également aux virus et autres pathogènes inconnus ou émergents.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces pour les virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC) ainsi que le virus non enveloppés de l'hépatite A (VHA). Les mesures prises pourraient avoir une utilité limitée vis-à-vis des virus non enveloppés tels que le parvovirus B19.

Il existe une expérience clinique rassurante sur l'absence de transmission du virus de l'hépatite A ou du parvovirus B19 avec les immunoglobulines. Il est également supposé que la teneur en anticorps contribue de façon importante à la sécurité virale.

Population pédiatrique :

Les mises en garde et précautions spéciales mentionnées pour les adultes s'appliquent également à la population pédiatrique.

4.5. Interactions avec les autres médicaments et autres types d'interactions

Vaccins à virus vivants atténués :

L'administration d'immunoglobulines peut altérer, sur une période d'au moins 6 semaines à 3 mois, l'efficacité des vaccins à virus vivants atténués tels que les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Après l'administration de ce médicament, un intervalle de 3 mois doit s'écouler avant la vaccination par un vaccin à virus vivants atténués. Dans le cas de la rougeole, cette altération peut persister jusqu'à 1 an. Les patients qui reçoivent un vaccin contre la rougeole doivent donc faire contrôler leur statut d'anticorps.

Population pédiatrique

Il est attendu que les mêmes interactions mentionnées pour les adultes puissent également se produire dans la population pédiatrique.

4.6. Grossesse/ Fertilité/Allaitement

Grossesse

La sécurité d'emploi du CYTOTECT CP BIOTEST chez la femme enceinte n'a pas été établi par des essais cliniques contrôlés et ne devrait donc être administré qu'avec prudence chez la femme enceinte ou allaitante.

Il a été démontré que les médicaments à base d'IgIV traversaient la barrière placentaire, de façon croissante, lors du troisième trimestre. L'expérience clinique des immunoglobulines suggèrent qu'aucun effet nocif sur le déroulement de la grossesse, sur le fœtus ou sur le nouveau-né n'est attendu.

Le médecin doit évaluer les risques potentiels et prescrire CYTOTECT CP BIOTEST seulement si cela est clairement nécessaire.

Prévention de la transmission materno-fœtale du CMV :

L'intérêt des immunoglobulines anti-CMV dans la prévention de la transmission materno-fœtale du CMV a été évalué dans plusieurs études publiées dans la littérature, à la dose de 100U/kg tous les mois avec des résultats contradictoires. Plus récemment, une étude prospective observationnelle a montré des résultats favorables à la dose de 200 U/kg administrée tous les 15 jours du 1er trimestre de grossesse à la 20^{ème} semaine d'aménorrhées. Selon les auteurs, ces résultats doivent être confortés par une étude prospective contrôlée et randomisée.

Allaitement

Les immunoglobulines passent dans le lait maternel et peuvent contribuer à la protection du nouveau-né contre les pathogènes qui ont une porte d'entrée muqueuse.

Fertilité

L'expérience clinique avec les immunoglobulines suggère qu'il ne devrait pas y avoir d'effet délétère sur la fertilité.

4.7. Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

L'aptitude à conduire et à utiliser des machines peut être altérée par certains effets indésirables associés à CYTOTECT CP BIOTEST. Les patients qui développent des effets indésirables pendant le traitement doivent attendre que ceux-ci soient résolus avant de conduire ou d'utiliser des machines

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables suivants ont été observés avec les immunoglobulines humaines normales et peuvent occasionnellement se produire : frissons, céphalées, étourdissements, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgie, baisse de la pression artérielle et dorsalgies.

Dans de rares cas, les immunoglobulines humaines normales peuvent entraîner une chute brutale de la pression artérielle et, dans des cas isolés, un choc anaphylactique, même si le patient n'avait manifesté aucune réaction d'hypersensibilité lors d'une administration antérieure.

Des cas de méningite aseptique réversible et de rares cas de réactions cutanées transitoires ont été observés avec l'immunoglobuline humaine normale. Des cas de réactions hémolytiques réversibles ont été observés chez des patients, notamment ceux dont le groupe sanguin est A, B ou AB. De rares cas d'anémie hémolytique nécessitant une transfusion peuvent se produire après l'administration d'un traitement par IgIV à forte dose (voir également section 4.4).

Une augmentation de la créatininémie et/ou une insuffisance rénale aiguë ont été observées.

Très rarement : réactions thromboemboliques telles que infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde.

Pour la sécurité vis-à-vis des agents transmissibles, se reporter à la section 4.4.

Effets indésirables rapportés au cours d'essais cliniques :

Dans le programme d'essais cliniques (3 essais cliniques, simple dose) conduit avec des préparations IG CMV Biotest incluant 33 patients au total, aucun effet secondaire relié aux produits IG CMV Biotest n'a été observé.

Effets indésirables rapportés lors de l'expérience post-marketing :

Les effets indésirables sont listés selon la classification MedDRA par système organe classe (SOC). La fréquence est indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classification MedDRA (SOC)	Effets indésirables
Investigations	Créatinine sanguine augmentée
Troubles de la circulation sanguine et lymphatique	Anémie hémolytique
Troubles du système immunitaire	Hypersensibilité, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, choc anaphylactique
Troubles du système nerveux	Céphalées, vertiges
Troubles gastro-intestinaux	Vomissements
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	Rash, érythème, éruption cutanée, prurit

Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os	Douleurs articulaires
Troubles rénaux et urinaires	Insuffisance rénale aiguë
Troubles généraux et accidents liés au site d'administration	Fièvre, frissons, fatigue

Population pédiatrique

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables dans la population pédiatrique devraient être semblables à ceux dans la population adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après mise sur le marché du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue de la balance bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (www.ansm.sante.fr) et l'Annexe D4.

4.9. Surdosage

Un surdosage peut conduire à une surcharge hydrique et à une hyperviscosité, en particulier chez les patients à risque, y compris les patients âgés ou les patients avec une insuffisance rénale.

Population pédiatrique

Dans la population pédiatrique à risque, e.g. présentant une dysfonction cardiaque ou rénale, un surdosage peut conduire à une surcharge hydrique et une hyperviscosité, comme il a pu être observé avec d'autres immunoglobulines intraveineuses.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Sérums immunisants et immunoglobulines, Immunoglobulines spécifiques, Code ATC: J06BB09.

CYTOTECT CP Biotest est un produit à base d'immunoglobulines, fabriqué à partir du plasma de donneurs qui ont un titre élevé d'anticorps anti-cytomégalo virus. Il a un titre défini et élevé de haute avidité des anticorps anti-CMV. Il contient également des IgG dirigés contre d'autres agents pathogènes, représentatif du grand nombre de personnes ayant contribué aux pools de plasma à partir desquels le produit a été dérivé. La répartition des sous-classes d'IgG correspond en majeure partie à celle du plasma normal d'origine humaine.

Mécanisme d'action

Cytotect CP Biotest est un produit à base d'immunoglobuline polyclonale spécifique du CMV qui se lie aux antigènes de surface du CMV empêchant ainsi son entrée dans la cellule hôte et présentant les particules virales pour la phagocytose. Les anticorps Cytotect CP Biotest modulent et interagissent aussi avec les cellules du système immunitaire (cellules dendritiques, monocytes, lymphocytes B et T) en exerçant un équilibre immunologique positif en plus de l'inhibition virostatique de la réplication du CMV.

Effets pharmacodynamiques

Le premier mode d'action du Cytotect CP Biotest est de se lier au virus circulant. Ces anticorps spécifiques du CMV bloquent l'infection de différents types de cellules incluant tous les géotypes du CMV ainsi que des variants du virus résistant aux virostatiques. De plus, Cytotect CP Biotest peut activer les cellules immunitaires réactives au CMV pour des réponses immunitaires de longue durée spécifiques au CMV. Il possède également des propriétés immunomodulatrices indépendantes du CMV, impliquées dans la réduction du rejet d'organes.

Efficacité clinique

Les données d'efficacité et de sécurité d'emploi de CYTOTECT CP BIOTEST dans la prévention des infections à CMV sont issues de données bibliographiques, pour la plupart relativement anciennes, principalement en prophylaxie primaire en monothérapie ou en association aux antiviraux.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'immunoglobuline humaine normale est immédiatement et complètement biodisponible dans la circulation du receveur après l'administration intraveineuse. Elle diffuse relativement rapidement entre le plasma et le liquide extravasculaire et l'équilibre est atteint entre le compartiment intravasculaire et le compartiment extravasculaire après environ 3-5 jours.

CYTOTECT CP BIOTEST a une demi-vie d'environ 25 jours. Cette demi-vie peut varier d'un patient à l'autre, en particulier en cas d'immunodéficience primaire.

Les IgG et les complexes IgG sont dégradés dans les cellules du système réticulo-endothélial.

5.3. Données précliniques

Les immunoglobulines sont des composants naturels du corps humain. Les études de toxicité par administration répétée et les études d'embryo-foetotoxicité ne sont pas possibles compte tenu de l'induction d'anticorps dirigés contre les protéines humaines et des interférences engendrées par ces derniers.

L'expérience clinique acquise avec les immunoglobulines ne suggère pas d'effets tumorigènes ou mutagènes ; aussi des études expérimentales, notamment sur des espèces hétérologues, n'ont pas été menées.

6. CARACTERISTIQUES PHARMACEUTIQUES

6.1. Excipients

Glycine, eau p.p.i

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres préparations.

6.3. Durée de conservation

3 ans

Le médicament doit être utilisé immédiatement après ouverture.

6.4. Conditions de conservation

Conserver au réfrigérateur (2°C - 8°C).

Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.

6.5. Nature du contenant

10 ml ou 50 ml de solution pour perfusion intraveineuse prête à l'emploi en flacon (verre de type II) muni d'un bouchon (bromobutyle) et d'une capsule (aluminium).

Une boîte contient ;

1 flacon de 10 ml (1000 U) de solution pour perfusion ou,
1 flacon de 50 ml (5000 U) de solution pour perfusion.

6.6. Remarques concernant la manipulation

Le produit doit être amené à température ambiante ou corporelle avant son utilisation.

Le produit doit être inspecté visuellement avant utilisation afin de s'assurer de l'absence de particules en suspension ou de coloration anormale. La solution doit être limpide à légèrement opalescente. Ne pas utiliser de solutions troubles ou présentant des dépôts.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

BIOTEST Pharma GmbH
Landsteinerstrasse 3
D-63303 DREIEICH
ALLEMAGNE
Tél: + 49 6103 801 0
Fax: +49 (0) 6103 801-150
Email: mail@biotest.de

Annexe B : Note d'information destinée au patient

NOTE D'INFORMATION DESTINEE AU PATIENT

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

A remettre au patient avant toute prescription**AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (ATUn)
CYTOTECT CP BIOTEST 100 U/mL, solution pour perfusion intraveineuse**

Votre médecin vous a proposé un traitement par CYTOTECT CP BIOTEST 100 U/mL.

Cette note a pour objectif de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

1. Une information générale sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)
2. Une information sur le médicament (notice destinée au patient)
3. Les modalités de signalement des effets indésirables par le patient.

I. INFORMATIONS GENERALES SUR LES AUTORISATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION (ATU)

CYTOTECT CP BIOTEST 100 U/ml est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative (ATUn) accordée par l'ANSM.

Il s'agit d'un dispositif qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM). La sécurité et l'efficacité de ce médicament dans la maladie dont vous souffrez sont fortement présumées.

Ce médicament n'ayant pas encore d'AMM en France, son utilisation dans le cadre de l'ATUn est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'ANSM portant notamment sur les effets indésirables qu'il peut provoquer.

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) validé par l'ANSM. Des données concernant tous les patients traités seront collectées et transmises à l'ANSM tous les 6 mois. Un résumé de ces rapports est régulièrement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

Confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi de CYTOTECT CP BIOTEST 100 U/mL lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises à BIOTEST FRANCE et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, ainsi que par votre date de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de CYTOTECT CP 100 U/mL avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Brest en charge du suivi national.

En application de la loi N°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, dite loi « Informatique et Libertés », vous pouvez à tout moment avoir accès, par l'intermédiaire de votre médecin, aux informations informatisées vous concernant et vous pourrez user de votre droit de rectification auprès de lui. Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par CYTOTECT CP BIOTEST 100 U/mL est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

ANNEXE B (suite)

II. NOTICE CYTOTECT CP BIOTEST 100 U/mL DESTINEE AU PATIENT

Ce médicament n'ayant pas encore d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.

CYTOTECT CP BIOTEST 100 U/mL, solution pour perfusion intraveineuse

Immunoglobuline humaine du cytomégalo virus

Lisez attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament : elle contient des informations importantes sur votre traitement.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou au pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques.
- En cas d'effet indésirables, parlez-en à votre médecin ou pharmacien. Ce conseil s'applique également aux possibles effets indésirables non listés dans cette notice (voir section 4).

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que CYTOTECT CP BIOTEST et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir CYTOTECT CP BIOTEST
3. Comment CYTOTECT CP BIOTEST vous est administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver CYTOTECT CP BIOTEST
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE CYTOTECT CP BIOTEST ET DANS QUELS CAS EST IL UTILISE ?

CYTOTECT CP BIOTEST :

- Appartient au groupe des immunoglobulines. Ces médicaments contiennent des anticorps (les anticorps font partie du système immunitaire).
- Contient des anticorps dirigés contre les cytomégalo virus.
- Est une solution pour perfusion administrée par un goutte-à-goutte dans une veine (perfusion intraveineuse).

Cytotect CP Biotest est administré aux patients recevant un traitement immunosuppresseur (traitement pour supprimer le système immunitaire) afin de prévenir les signes cliniques d'une infection par cytomégalo virus, en particulier chez les patients ayant subi une greffe d'organe.

Votre docteur envisagera l'utilisation concomitante d'agents virostatiques adéquats lors de l'administration de Cytotect CP Biotest.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE RECEVOIR CYTOTECT CP BIOTEST ?

Vous ne devez jamais recevoir CYTOTECT CP BIOTEST 100U/ml si :

- Vous êtes **allergique** aux immunoglobulines humaines ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Vous êtes **allergique** aux immunoglobulines humaines, particulièrement les patients présentant des anticorps dirigés contre les immunoglobulines A (IgA).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir CYTOTECT CP BIOTEST si :

- Vous recevez une immunoglobuline humaine pour la première fois ou après une longue pause dans le traitement ou lorsque le produit d'immunoglobuline a été modifié. Dans ces cas, votre médecin vous surveillera étroitement.
- Vous êtes allergique aux immunoglobulines (voir section « Vous ne devez jamais recevoir CYTOTECT CP BIOTEST »).
- Vous êtes très en surpoids ou âgé.
- Vous avez une pression artérielle élevée (hypertension), du diabète ou des maladies vasculaires.
- Vous avez une tendance accrue à la formation accrue de caillots sanguins.
- Vous avez été alité pendant un long moment.
- Vous avez une maladie rénale préexistante ou vous prenez des médicaments qui peuvent endommager vos reins.

Dans ces cas, il existe un risque accru d'effets indésirables. Votre médecin peut interrompre le traitement par Cytotect CP ou prendre d'autres mesures de précaution (ex : un débit de perfusion particulièrement lent).

Réactions d'hypersensibilité

Vous pouvez être allergique aux immunoglobulines sans le savoir, même si vous en avez déjà reçu et les avez bien tolérées. Cependant, les vraies réactions d'hypersensibilité sont rares. Dans ces rares cas, des réactions d'hypersensibilité sévères (réactions anaphylactiques) comme une chute soudaine de la pression artérielle ou un choc peuvent survenir (voir aussi la section 4 « Effets indésirables éventuels »).

Prévenez immédiatement votre médecin si vous remarquez de telles réactions au cours de l'administration de Cytotect CP Biotest. Il décidera de diminuer le débit de perfusion ou d'arrêter complètement la perfusion et de prendre des mesures médicales nécessaires pour traiter cela.

Informations sur la sécurité au regard des infections

Cytotect CP Biotest est fait à partir de plasma humain (c'est la partie liquide du sang). Quand les médicaments sont fabriqués à partir de sang ou plasma humain, certaines mesures sont mises en place pour empêcher la transmission d'agents infectieux au patient lors de l'administration du médicament. Tous les donneurs de sang sont testés pour les virus et les infections. De plus, le traitement du sang ou du plasma inclus des étapes qui inactivent ou éliminent les virus.

Malgré ces mesures, quand des médicaments dérivés de sang ou de plasma humain sont administrés, la possibilité de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclue.

Les mesures prises sont considérées efficaces pour les virus tels que

- le virus de l'immunodéficience humaine (VIH),
- le virus de l'hépatite A (VHA),
- le virus de l'hépatite B (VHB),
- le virus de l'hépatite C (VHC).

Les mesures prises peuvent avoir une valeur limitée contre les virus tels que :

- le parvovirus B19.

A ce jour, les immunoglobulines ne sont pas associées aux infections à hépatite A ou au parvovirus B19. Cela est possiblement dû aux anticorps contenus dans Cytotect CP Biotest qui protègent contre ces infections.

Il est fortement recommandé que le nom et le numéro de lot du produit soient enregistrés à chaque fois qu'une dose de Cytotect CP Biotest est administrée. Le numéro de lot fournit les informations sur les matières premières utilisées spécialement pour votre médicament. Si nécessaire, un lien entre vous et les matières premières utilisées peut être fait.

Enfants et adolescents

Les mises en gardes et précautions d'emploi pour les adultes s'appliquent également aux enfants et adolescents.

Autres médicaments et CYTOTECT CP BIOTEST

Prévenez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou allez utiliser d'autres médicaments.

Cytotect CP Biotest peut réduire l'efficacité de certains vaccins telle que l'efficacité des vaccins contre :

- la rougeole,

- la rubéole,
- les oreillons,
- la varicelle.

Après l'administration de Cytotect CP Biotest, vous devez attendre jusqu'à 3 mois avant de recevoir certains vaccins et jusqu'à un an avant de recevoir le vaccin contre la rougeole.

Enfants et adolescents

Il est attendu que les interactions mentionnées pour les adultes soient les mêmes pour les enfants et les adolescents.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Votre médecin décidera si Cytotect CP Biotest peut être pris au cours de la grossesse et de l'allaitement.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

L'aptitude à conduire et à utiliser des machines peut être altérée par certains effets indésirables associés à CYTOTECT CP BIOTEST. Si vous développez des effets indésirables pendant le traitement, vous devez attendre que ceux-ci soient résolus avant de conduire ou d'utiliser des machines.

3. COMMENT CYTOTECT CP BIOTEST VOUS EST ADMINISTRE ?

CYTOTECT CP BIOTEST est administré par votre médecin traitant.

Posologie

Les doses et le schéma posologique dépendent de l'utilisation prévue.

- *Prévention de l'infection à cytomégalo virus (prophylaxie primaire ou secondaire) :*
 - Initiation: J0: 1 ml/kg soit 100U/kg
 - Maintenance: 1ml/kg. Un total d'au moins 6 doses de 1ml/kg à intervalles de 2 à 3 semaines sont généralement administrées

Le nombre de doses unitaires dépendra de l'état des défenses immunologiques ou de l'intensité de la chimiothérapie.

- *Traitement de l'infection à cytomégalo virus :*
 - Initiation: 4ml/kg soit 400UI/kg à J0, J4, J8
 - Maintenance: 2ml/kg soit 200UI/kg à J12, J16

Sur la base d'une étude publiée sur un nombre limité de patients, des résultats positifs peuvent être obtenus avec une dose de 4ml/kg (4ml = 400U), administrée aux jours 0, 4, 8, suivie d'une dose de 2ml/kg (2ml = 200U) aux jours 12 et 16. (Blacklock H.A et al, Lancet (1985)152-153)

Dans les cas particuliers où une poursuite du traitement est nécessaire, la posologie et la durée du traitement seront adaptées en fonction de la réponse virologique.

Cytotect CP Biotest est une solution pour perfusion intraveineuse (perfusion dans une veine). Elle doit être amenée à température ambiante ou corporelle avant utilisation.

Cytotect CP Biotest est administrée par un goutte-à-goutte dans une veine (perfusion intraveineuse). Le médicament doit être amené à température ambiante ou corporelle avant utilisation.

Cytotect CP Biotest sera perfusé à une vitesse de perfusion initiale de 0,08 ml par kg de poids corporel par heure pendant les 10 premières minutes. Si cette vitesse de perfusion est bien tolérée, elle pourra être

progressivement augmentée jusqu'à un maximum de 0,8 ml par kg de poids corporel par heure pour le restant de la perfusion.

Si vous avez reçu plus de CYTOTECT CP BIOTEST 100U/ml que vous n'auriez dû

Une trop grande quantité de CYTOTECT CP BIOTEST 100U/ml peut entraîner une surcharge hydrique et une hyperviscosité du sang, en particulier si vous avez plus de 65 ans et/ou que vous avez une insuffisance rénale. Si vous pensez que vous avez reçu plus de CYTOTECT CP BIOTEST que vous n'auriez dû, contactez votre médecin dès que possible.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce traitement peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables causés par les immunoglobulines humaines normales (du plus au moins fréquent) sont :

- Frissons, maux de tête, étourdissements, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, douleurs articulaires, diminution de la pression artérielle et douleurs dorsales modérées
- Réactions hémolytiques réversibles notamment chez les patients de groupes sanguins A, B et AB et ayant une anémie hémolytique nécessitant des transfusions (rarement)
- (Rare) une chute brutale de la pression artérielle et dans des cas isolés, un choc anaphylactique, même si le patient n'a pas montré d'hypersensibilité au cours de la précédente administration.
- (Rare) réactions cutanées temporaires (incluant le lupus érythémateux – fréquence inconnue)
- (Très rare) réactions thromboemboliques comme des infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde
- Cas de méningite aseptique réversible
- Cas d'augmentation du taux de créatinine sérique et/ou survenue d'insuffisance rénale aiguë
- Cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI)

Les effets secondaires suivants ont été rapportés spontanément avec Cytotect CP Biotest (fréquence indéterminée – ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Anémie hémolytique
Hypersensibilité, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, choc anaphylactique
Maux de tête, vertiges
Vomissements
Rash, érythème, toxidermie, prurit
Douleurs articulaires
Insuffisance rénale aiguë
Frissons, fièvre, fatigue
Augmentation de la créatinine sanguine

Enfants et adolescents

Il est attendu que la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants et les adolescents soient les mêmes que chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER CYTOTECT CP BIOTEST?

Tenir hors de portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date d'expiration indiquée sur l'emballage extérieur et le flacon après EXP.

Conserver le produit au réfrigérateur (2 à 8°C). Garder le flacon dans l'emballage d'origine afin de le conserver à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.

Le produit doit être inspecté visuellement avant utilisation. La solution doit être limpide à légèrement opalescente (avec un éclat laiteux) et incolore à légèrement jaunâtre. Ne pas utiliser de solutions qui sont troubles ou qui présentent des dépôts.

Après ouverture, la solution doit être utilisée immédiatement.

Ne jeter pas les médicaments dans votre poubelle domestique. Demandez conseil auprès de votre pharmacien sur l'élimination des produits non utilisés. Ces mesures aideront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient CYTOTECT CP BIOTEST

La substance active est l'immunoglobuline humaine contre le cytomegalovirus.

1 ml de solution contient 50 mg de protéines plasmatiques humaines, dont au moins 96% d'immunoglobulines G(IgG), et un taux d'anticorps anti-cytomégalovirus d'au moins 100U*.

Chaque flacon de 10 ml contient 500 mg de protéines plasmatiques humaines, dont au moins 96% d'immunoglobulines G(IgG), et un taux d'anticorps anti-cytomégalovirus d'au moins 1000U*.

Chaque flacon de 50 ml contient 2500 mg de protéines plasmatiques humaines, dont au moins 96% d'immunoglobulines G(IgG), et un taux d'anticorps anti-cytomégalovirus d'au moins 5000U*.

** unités de la préparation de référence de l'Institut Paul Ehrlich*

Les autres composants sont la glycine et l'eau pour préparation injectable.

Quel est l'aspect de CYTOTECT CP BIOTEST et que contient l'emballage

Cytotect CP Biotest est une solution limpide à légèrement opalescente, et incolore à légèrement jaunâtre dans des flacons en verre incolore.

Les présentations de CYTOTECT CP BIOTEST sont les suivantes :
Une boîte contenant 1 flacon verre pour perfusion de 10 ml (1000 U)
Une boîte contenant 1 flacon verre pour perfusion de 50 ml (5000 U)

Toutes les présentations ne sont pas commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation et fabricant

BIOTEST GmbH
Landsteinerstrasse 5
D-63303 DREIEICH
ALLEMAGNE
Tél: + 49 6103 801 0
Fax: +49 (0) 6103 801-150
Email: mail@biotest.de

ANNEXE B (suite)

III. Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Le patient ou son représentant mandaté (parent d'un enfant, associations agréées sollicitées par le patient) peut déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement.

Les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages font également l'objet d'une déclaration.

La déclaration doit-être faite le plus tôt possible après la survenue de l'évènement, sur le site internet de l'ANSM, www.ansm.sante.fr, rubrique déclarer un effet indésirable.

Il est indispensable que l'ANSM et le réseau des CRPV puissent avoir accès à l'ensemble des données médicales vous concernant pour procéder à une évaluation du lien entre le médicament et l'effet indésirable que vous avez constaté. Aussi, il est important que vous puissiez joindre à la déclaration tous les documents permettant de compléter votre signalement (comptes rendus d'hospitalisation, examens complémentaires...), sachant qu'ils seront utilisés dans le respect de la confidentialité.

Il est toutefois possible que ce que vous pensez être un effet indésirable soit en fait un nouveau symptôme de votre maladie, susceptible de modifier le diagnostic ou de nécessiter une modification de votre prise en charge. Dans tous les cas, nous vous encourageons à vous rapprocher de votre médecin pour qu'il vous examine et, le cas échéant, qu'il fasse lui-même la déclaration de l'effet indésirable. Vous pouvez également vous adresser à votre pharmacien afin qu'il déclare l'effet indésirable ou qu'il vous aide à remplir la déclaration.

Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative

Depuis septembre 2018, l'ANSM met en place un système de téléservice, e-Saturne pour le traitement des ATU nominatives. Cette application est accessible à tous les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, internes en médecine) possédant une carte CPS et son lecteur de carte.

https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5d03ed952be52950d5afa41d793f8126.pdf

Si le médecin ne dispose pas de l'outil nécessaire pour faire sa demande via l'application e-Saturne, il aura la possibilité d'adresser à son pharmacien d'établissement de santé l'élément suivant, dûment rempli, le formulaire en vigueur de demande d'ATU nominative disponible sur le site internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr , rubrique ATU. Cette fiche est adressée par fax à l'ANSM par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de :

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

ATU

143-147 Bd Anatole France - 93285 Saint Denis Cedex

Fax: 33 (0)1 55 87 36 12

Annexes D : Fiches de suivi médical

- D0 : Fiche de demande de Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations
- D1 : Fiche de demande d'accès au traitement
- D2 : Fiche de suivi
- D3 : Fiche d'arrêt de traitement
- D4 : Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu
- D5 : Fiche de signalement de grossesse

Annexe D0

FICHE DE DEMANDE DE PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS CYTOTECT CP BIOTEST

Veillez transmettre cette fiche à Cellule ATU Cytotect CP Euraxi Pharma
e-mail : cytotectcp@euraxipharma.fr Tel : 0800.006 114 Fax: 02 46 99 03 78

Important : il est impératif de donner des informations exactes sur le Médecin et le Pharmacien	
Médecin prescripteur : NOM : Prénom : Spécialité : Établissement : Adresse : Code postal : Ville : Tél. : Fax : Email :@	Pharmacien hospitalier : NOM : Prénom : Spécialité : Établissement : Adresse : Code postal : Ville : Tél. : Fax : Email :@
Cachet et signature du médecin Date :	Cachet et signature du pharmacien Date :

- Je souhaite recevoir..... exemplaire(s) du Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) et des formulaires de recueil d'informations (fiches médicale et note d'information destinée au patient).
- Par la poste, à l'adresse suivante :
- Par e-mail, à l'adresse suivante : _____ @ _____

FICHE DE DEMANDE D'ACCÈS AU TRAITEMENT

PATIENT

Initiales patient :
(3 premières lettres du nom – 2 premières lettres du prénom)

Date de naissance (mm/aaaa) :

Sexe : Homme Femme

Poids (kg) :

CONTEXTE CLINIQUE

Patient transplanté

Date de transplantation (jj/mm/aaaa)

Statut CMV :

Donneur (+/-) :

Receveur (+/-) :

Organe solide

Poumon Foie Autres
Rein Cœur

allo-CSH

Moelle osseuse Sang de cordon
Sang périphérique

Rejet de greffe :

Épisode en cours :
Aigüe Chronique
Épisode(s) de rejet(s) antérieure(s) :
Nombre d'épisodes aigües
Nombre d'épisodes chroniques

Maladie du greffon contre l'hôte, (GvH) :

Maladie en cours :
GvH aigüe GvH chronique
Épisode(s) de GvH antérieure(s) :
Nombre d'épisodes aigües
Nombre d'épisodes chroniques

Traitement immunosuppresseur en cours :

Produit :

Posologie : (dose totale journalière en mg)

Allez-vous modifier le traitement immunosuppresseur afin de contrôler l'infection / la maladie à CMV ?

Oui Si oui, précisez :
Non

Autres situation clinique, précisez :

INFORMATIONS CLINIQUE ET BIOLOGIQUE SUR LE PATIENT

Examen clinique et biologique

Pression artérielle : Systolique mmHg Diastolique mmHg

Hémoglobine g/dl Date

Insuffisance rénale : Oui Non

Préciser la valeur de la clairance de la créatinine ci-dessous :

Clairance de la créatinine (MDRD) : ml/min/1.73m² Date :

Commentaire additionnel (facultatif):

FICHE DE DEMANDE D'ACCÈS AU TRAITEMENT

INFECTION À CMV

Date de la 1^{ère} réactivation virale (>1000 UI/ml) :

Nombre d'épisodes de réactivation virale (à ce jour) :

Charge virale CMV (dernière disponible)				Maladie à CMV	
ADN				Oui	Non
	déTECTABLE	non quantifiable	indéTECTABLE	Si oui, précisez les signes cliniques :	
Unité :	UI/ml	Copies/ml	Log		
Échantillon :	Plasma	Sang	Sérum		

Historique de(s) traitement(s) anti-CMV (résumé des éléments clés amenant à l'utilisation du Cytotect CP)

Produit	Posologie	Début (jj/mm/aa)	Fin * (jj/mm/aa)	Causes d'interruption / arrêt du traitement			
				Efficacité autres	résistance	échec	toxicité
				Efficacité autres	résistance	échec	toxicité
				Efficacité autres	résistance	échec	toxicité
				Efficacité autres	résistance	échec	toxicité
				Efficacité autres	résistance	échec	toxicité

* Si le traitement est encore en cours marquez "en cours".

INDICATION ET SCHÉMA DE TRAITEMENT PAR CYTOTECT CP BIOTEST

Résistance à un ou plusieurs antiviraux, précisez

Efficacité insuffisante à un ou plusieurs antiviraux, précisez

Contre-indications à un ou plusieurs antiviraux, précisez

NB : dans le cadre d'un traitement d'infection/maladie, l'impossibilité d'un recours au **foscavir** doit être documentée, merci de justifier :

Objectifs et posologie de traitement par CYTOTECT CP BIOTEST

Prévention de l'infection à CMV (secondaire) Pour éviter une réactivation, charge virale inférieure à 1000 UI/ml (valeur donnée à titre indicatif).	Traitement infection à CMV Traitement maladie à CMV Pour diminuer la charge virale et/ou les signes cliniques, charge virale supérieure à 1000 UI/ml (valeur donnée à titre indicatif).
Posologie CYTOTECT CP, précisez : dose/kg, fréquence et durée de traitement	Posologie CYTOTECT CP : 4 ml/kg à J0, J4, J8 puis 2 ml/kg à J12, J16 Autres, précisez posologie et fréquence :

Combinaison thérapeutique prévue Oui Non Si oui, précisez

Contre-indication connue à CYTOTECT CP BIOTEST* Oui Non

* Se référer à la section 4.3 de la Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur et considérer les sections 4.4 et 4.5 du même document.

FICHE DE DEMANDE D'ACCÈS AU TRAITEMENT

SIGNATURES

Nom du Médecin :

Hôpital :

Service :

Tel :

Fax :

Email :

Date :

Cachet et signature du **Médecin**

Nom du Pharmacien :

Hôpital :

Service :

Tel :

Fax :

Email :

Date :

Cachet et signature du **Pharmacien**

Pour effectuer une demande d'ATUn, merci de bien vouloir adresser cette fiche avec le formulaire de demande d'ATU nominative au pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer de préférence par fax à :

**Agence Nationale de Sécurité du Médicament
et des produits de santé - ATU/ DP4**

143-147 boulevard Anatole France,
93285 Saint Denis Cedex
Tel.: 01 55 87 34 04 - Fax: 01 55 87 34 02
Mail: atuinshep@ansm.sante.fr

Pour commander ce produit, merci d'adresser une copie de cette fiche accompagnée d'une copie de l'autorisation d'ATUn à :

Cellule ATU Cytotect CP

Euraxi, 10 Rue Gutenberg
37300 Joué-lès-Tours
Tél: 0800 10 10 45 - Fax: 01 57 67 99 98
Email: cytotectcp@euraxipharma.fr

FICHE DE SUIVI (à remplir à chaque demande de renouvellement; à minima tous les 6 mois dans les situations de prophylaxie secondaire)**PATIENT**

Initiales patient :
(3 premières lettres du nom – 2 premières lettres du prénom)

N° de l'ATU nominative :

SUIVI DES ADMINISTRATIONS DE CYTOTECT CP BIOTEST

Date d'initiation de traitement : (jj/mm/aaaa)

Suivi des administrations de CYTOTECT CP BIOTEST

(depuis l'initiation du traitement ou depuis la dernière fiche de suivi mensuel de traitement le cas échéant)

Date d'administration (jj/mm/aa)	Posologie ml/kg	Effets indésirables observés sous Cytotect CP Biotest*	Action(s) prise(s)
		Oui* Si Oui, précisez Non	Aucune Interruption traitement Arrêt traitement Autres
		Oui* Si Oui, précisez Non	Aucune Interruption traitement Arrêt traitement Autres
		Oui* Si Oui, précisez Non	Aucune Interruption traitement Arrêt traitement Autres
		Oui* Si Oui, précisez Non	Aucune Interruption traitement Arrêt traitement Autres
		Oui* Si Oui, précisez Non	Aucune Interruption traitement Arrêt traitement Autres

* Si oui, compléter la « Fiche de déclaration d'effet indésirable » et la faxer dans les 24 heures à la cellule ATU Cytotect CP.

SUIVI VIROLOGIQUE ET CLINIQUE

Temps charge virale	ADN	Unité	Echantillon	Date
À l'initiation du traitement	indéetectable détectable non quantifiable	UI/ml Copies/ml Log	Plasma Sang Sérum	
Dernière charge virale connue	indéetectable détectable non quantifiable	UI/ml Copies/ml Log	Plasma Sang Sérum	
Charge virale actuelle	indéetectable détectable non quantifiable	UI/ml Copies/ml Log	Plasma Sang Sérum	

Pour effectuer une demande d'ATU, merci de bien vouloir adresser cette fiche avec le formulaire de demande d'ATU nominative au pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer de préférence par fax à :

Pour commander ce produit, merci d'adresser une copie de cette fiche accompagnée d'une copie de l'autorisation d'ATU à :

Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé - ATU/ DP4
143-147 boulevard Anatole France,
93285 Saint Denis Cedex
Tel.: 01 55 87 34 04 - Fax: 01 55 87 34 02
Mail: atuinshep@ansm.sante.fr

Cellule ATU Cytotect CP
Euraxi, 10 Rue Gutenberg
37300 Joué-lès-Tours
Tél: 0800 10 10 45 - Fax: 01 57 67 99 98
Email: cytotectcp@euraxipharma.fr

FICHE DE SUIVI (à remplir à chaque demande de renouvellement; à minima tous les 6 mois dans les situations de prophylaxie secondaire)

RÉPONSE CLINIQUE/VIROLOGIQUE EN FONCTION DE L'OBJECTIF DE TRAITEMENT

Objectif :

Prévention de l'infection à CMV
(secondaire ou primaire)

Traitement infection à CMV (charge virale CMV uniquement)
Traitement maladie à CMV (charge virale CMV + signes cliniques)

Réponse :

pas de réactivation du CMV

complète (disparition de tous les signes liés au CMV)

charge virale stable

partielle (amélioration des signes liés au CMV)

Si oui, précisez

réactivation du CMV

stable (absence de réponse ou de progression)

progression (apparition ou évolution des signes liés au CMV)

non évaluable

non évaluable

INFORMATION SUR LA TOLÉRANCE

Y a-t-il eu survenue d'effet(s) indésirable(s) susceptible(s) d'être lié(s) à CYTOTECT CP BIOTEST depuis la dernière visite ?

Oui* Non

**Si oui, compléter la « Fiche de déclaration d'effet indésirable » et la faxer dans les 24 heures à la cellule ATU Cytotect CP*

SUITE DU TRAITEMENT PAR CYTOTECT CP BIOTEST

Poursuite du traitement par Cytotect CP BIOTEST conformément à l'ATUn en cours

Renouvellement d'ATUn afin de poursuivre le traitement par Cytotect CP BIOTEST

• Précisez la raison :

• Schéma thérapeutique **envisagé** pour CYTOTECT CP BIOTEST :

- Posologie en ml/kg et fréquence
d'administration :

- Durée de traitement :

- Combinaison thérapeutique prévue : Oui Non

Si oui, précisez

SIGNATURES

Nom du Médecin :

Hôpital :

Service :

Tel :

Fax :

Email :

Date :

Cachet et signature du **Médecin**

Nom du Pharmacien :

Hôpital :

Service :

Tel :

Fax :

Email :

Date :

Cachet et signature du **Pharmacien**

FICHE D'ARRÊT DE TRAITEMENT

PATIENT

Initiales patient :
(3 premières lettres du nom – 2 premières lettres du prénom)

N° de l'ATU nominative :

SUIVI DES ADMINISTRATIONS DE CYTOTECT CP BIOTEST

Date d'initiation de traitement : (jj/mm/aaaa)

Suivi des administrations de CYTOTECT CP BIOTEST

(depuis l'initiation du traitement ou depuis la dernière fiche de suivi mensuel de traitement le cas échéant)

Date d'administration (jj/mm/aa)	Posologie ml/kg	Effets indésirables observés sous Cytotect CP Biotest*	Action(s) prise(s)
		Oui* Si Oui, précisez Non	Aucune Interruption traitement Arrêt traitement Autres
		Oui* Si Oui, précisez Non	Aucune Interruption traitement Arrêt traitement Autres
		Oui* Si Oui, précisez Non	Aucune Interruption traitement Arrêt traitement Autres
		Oui* Si Oui, précisez Non	Aucune Interruption traitement Arrêt traitement Autres
		Oui* Si Oui, précisez Non	Aucune Interruption traitement Arrêt traitement Autres

*Si oui, compléter la « Fiche de déclaration d'effet indésirable » et la faxer dans les 24 heures à la cellule ATU Cytotect CP.

SUIVI VIROLOGIQUE ET CLINIQUE

Temps charge virale	ADN	Unité	Echantillon	Date
À l'initiation du traitement	indéetectable détectable non quantifiable	UI/ml Copies/ml Log	Plasma Sang Sérum	
Dernière charge virale connue	indéetectable détectable non quantifiable	UI/ml Copies/ml Log	Plasma Sang Sérum	
Charge virale actuelle	indéetectable détectable non quantifiable	UI/ml Copies/ml Log	Plasma Sang Sérum	

Pour commander ce produit, merci d'adresser
une copie de cette fiche accompagnée
d'une copie de l'autorisation d'ATUn à :

Cellule ATU Cytotect CP
Euraxi, 10 Rue Gutenberg
37300 Joué-lès-Tours
Tél: 0800 10 10 45 - Fax: 01 57 67 99 98
Email: cytotectcp@euraxipharma.fr

FICHE D'ARRÊT DE TRAITEMENT

RÉPONSE CLINIQUE/VIROLOGIQUE EN FONCTION DE L'OBJECTIF DE TRAITEMENT

Objectif :

Prévention de l'infection à CMV
(secondaire ou primaire)

Traitement infection à CMV (charge virale CMV uniquement)
Traitement maladie à CMV (charge virale CMV + signes cliniques)

Réponses :

pas de réactivation du CMV

complète (disparition de tous les signes liés au CMV)

charge virale stable

partielle (amélioration des signes liés au CMV)

Si oui, précisez

réactivation du CMV

stable (absence de réponse ou de progression)

progression (apparition ou évolution des signes liés au CMV)

non évaluable

non évaluable

INFORMATION SUR LA TOLÉRANCE

Y a-t-il eu survenue d'effet(s) indésirable(s) susceptible(s) d'être lié(s) à CYTOTECT CP BIOTEST depuis la dernière visite ?

Oui* Non

*Si oui, compléter la « Fiche de déclaration d'effet indésirable » et la faxer dans les 24 heures à la cellule ATU Cytotect CP

RAISON(S) D'ARRÊT DE TRAITEMENT

Arrêt prématuré du traitement Cytotect CP Biotest

Oui Non

Principale(s) raison(s) de l'arrêt du traitement :

Fin de traitement programmée

Grossesse*

Efficacité Insuffisante

Souhait du patient d'interrompre le traitement

Infection ou maladie à CMV

Patient perdu de vue :

Décès du patient* :

Date du dernier suivi :

Date de décès :

Le traitement par **Cytotect CP Biotest** était-il en cours
à la date du dernier suivi ? Oui Non Inconnu

Cause du

décès :

Patient non traité

Événement indésirable susceptible d'être lié à

Autre raison, précisez :

Cytotect CP Biotest*, précisez :

SIGNATURES

* Compléter les fiches de déclaration respectives.

Nom du Médecin :

Nom du Pharmacien :

Hôpital :

Hôpital :

Service :

Service :

Tel :

Tel :

Fax :

Fax :

Email :

Email :

Date :

Date :

Cachet et signature du **Médecin**Cachet et signature du **Pharmacien**

Annexe D4 (page 1/3)**FICHE DE DECLARATION D'EFFETS INDESIRABLES**
Cytotect CP Biotest – Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative

Merci de compléter et transmettre cette fiche à

Cellule ATU Cytotect CP

Euraxi, 10 Rue Gutenberg 37300 Joué-lès-Tours

Tél: 0800 006 114 - Fax: 02 46 99 03 78

Email: cytotectcp@euraxipharma.fr☐ Déclaration initiale ☐ Suivi _____ N° de cas _____ Date de la déclaration __jj__ / __mm__ / aaaa__

Nom et adresse du médecin prescripteur:	Initiales du patient: (3 premières lettres du nom – 2 premières lettres du prénom) N° d'ATU:
--	--

MédicamentProduit Biotest impliqué **CYTOTECT CP BIOTEST 100U/ml**

Dose administrée ml Lot N°

Vitesse de perfusion ml/60 min

Merci de préciser si autre unité de mesure:

Volume total perfusé ml

Température de perfusion °C

Date de la dernière administration avant la déclaration d'effets indésirables / /

Heure de début : Durée de l'administration (mettre l'unité)

Données patient

Date de naissance / /

Sexe ☐ Masculin ☐ Féminin Poidskg TaillecmGrossesse ☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu Si oui, date estimée d'accouchement / /**Effets indésirables**

Diagnostic et/ou symptômes du ou des effets indésirable suspectés (merci de renseigner les effets indésirables les plus importants au début)	Date de début de l'effet indésirable et durée:
.....	____/____/____ : ____/____
.....	____/____/____ : ____/____
.....	____/____/____ : ____/____

Annexe D4 (page 2/3)

Informations complémentaires/Description des effets indésirables observés

.....
.....
.....

Résultats

O Guérison/ Résolue le ____/____/____/ O En cours de guérison O Pas encore résolue
O Résolue avec des séquelles O Fatal O Inconnu

Actions immédiates prises concernant le médicament

O Aucune O Retrait du médicament O Dose réduite / Vitesse de perfusion réduite
Précisez
O Autres mesures pour traiter les effets indésirables observés
Précisez

Sévérité - Intensité

O Léger O Modéré O Sévère

Si sévère, merci de sélectionner au moins l'un des critères de sévérité suivants :

O Fatal ____/____/____ Autopsie O Non O Planifiée O Statut inconnu
Date de décès jj/mm/aaaa

O Prognostic vital engagé

O Hospitalisation ____/____/____ ____/____/____ O En cours
Date d'admission jj mm aaaa Date de sortie jj mm aaaa

O Hospitalisation prolongée

O Invalidité/ Incapacité importante ou durable

O Anomalie et malformations congénitales

O Événement médical important pouvant mettre en danger le patient et pouvant entraîner un traitement ou une intervention chirurgicale afin de prévenir l'un des points correspondant aux définitions ci-dessus (événement ne correspondant pas aux critères standards)

Relations avec le médicament Biotest

O Lié O Non lié

Est-ce qu'un événement indésirable similaire est déjà apparu chez les patients ? O Oui O Non

Lié à des médicaments similaires ? O Oui O Non Si oui, précisez

Annexe D4 (page 3/3)

Antécédents médicaux du patient

Indication pour le médicament Biotest pris depuis / /

Allergies ☐ Oui ☐ Non Précisez

Déficit en IgA ☐ Oui ☐ Non Précisez

Autres antécédents médicaux traités	Traités par

Autres traitements concomitants	

Informations sur le rapporteur d'effets indésirables

Ce cas a-t-il été rapporté à l'ANSM ou autre autorité de santé? ☐ Oui ☐ Non

Si oui, à qui date / /

☐ je ne souhaite pas transmettre mon nom et mon adresse aux autorités

(NOTE: selon la réglementation locale, cette option n'est pas valide pour les professionnels de santé)

Rapporteur (nom, l'institution, adresse, téléphone, fax, e-mail)

☐ Médecin ☐ Pharmacien ☐ Infirmière ☐ Patient ou autre

Nom

Institution

Adresse

Tel Fax

e-mail @

Date / /

Signature

Merci de retourner cette fiche à Cellule ATU Cytotect CP, Euraxi, 10 Rue Gutenberg 37300 Joué-lès-Tours

Tél: 0800 006 114- Fax: 02 46 99 03 78

e-mail : cytotectcp@euraxipharma.fr

FICHE DE SIGNALEMENT DE GROSSESSE

CYTOTECT CP BIOTEST – Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative

Merci de compléter et transmettre cette fiche à

Cellule ATU Cytotect CP

Euraxi, 10 Rue Gutenberg 37300 Joué-lès-Tours

Tél: 0800 006 114 - Fax: 02 46 99 03 78

Email: cytotectcp@euraxipharma.fr

☐ Déclaration initiale ☐ Suivi _____ N° de cas _____ Date de la déclaration __jj__ / __mm__ / __aaaa__

Nom et adresse du médecin prescripteur:	Initiales du patient: (3 premières lettres du nom – 2 premières lettres du prénom) N° d'ATU:
--	--

1. Informations sur le médicament Biotest

Produit Biotest impliqué **CYTOTECT CP BIOTEST 100U/ml**
Dose administrée ml Lot N°
Vitesse de perfusion ml/60 min
Merci de préciser si autre unité de mesure:
Volume total perfusé ml
Température de perfusion °C
Date de la dernière administration avant la déclaration d'effets indésirables / /
Heure de début : Durée de l'administration (mettre l'unité)

2. Informations concernant la mère

Age
Date de naissance / /
Poids [kg] Taille [cm]
Date des dernières règles / /
Date prévue d'accouchement / /
Semaines d'Aménorrhée (SA)
Pensez-vous qu'il y a eu échec de la contraception ? ☐ oui ☐ non ☐ incertain
Si oui, quelle méthode de contraception était utilisée :
Cause / raison de l'échec (non observance, mécanique, interaction médicamenteuse):

Annexe D5 (page 2/4)

3. Antécédents de la mère

3.1. Antécédents médicaux

Allergies ☐ oui ☐ non Si Oui, préciser

Déficit en IgA ☐ oui ☐ non Si Oui, préciser

Autres antécédents médicaux	Date de début	Traité par	En cours
			☐ Oui ☐ non
			☐ Oui ☐ non
			☐ Oui ☐ non
			☐ Oui ☐ non

Facteurs de risque ☐ cigarette ☐ alcool ☐ drogues

3.2. Antécédents obstétricaux

Précédentes grossesses: ☐ oui ☐ non

Semaines d'aménorrhée	Résultats	Autres complications
	☐ Enfant sain ☐ Fausse couche ☐ Anomalies foetales/néonatales	
	☐ Enfant sain ☐ Fausse couche ☐ Anomalies foetales/néonatales	
	☐ Enfant sain ☐ Fausse couche ☐ Anomalies fœtales/néonatales	

3.3. Médicaments pris par la mère durant la grossesse

Médicament	Indication	Route	Date de début	Date de fin	Posologie quotidienne

Les médicaments administrés ont-ils été arrêtés à cause de la grossesse? ☐ oui ☐ non

Si oui lesquels?

Annexe D5 (page 3/4)

4. Informations sur la grossesse

4.1. Examens prénataux

Des tests particuliers (ex: amniocentèse, échographies, dosage des alfa-foetoprotéines dans le sang maternel) ont-ils été réalisés pendant la grossesse?

☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas

Si oui, merci de préciser la date du test et les résultats

4.2. Issue de la grossesse

Accouchement ☐ oui ☐ non

- Type d'accouchement ☐ vaginal ☐ césarienne ☐ forceps/ventouse

- Durée de l'accouchement

- Complications à l'accouchement ☐ oui ☐ non

Si oui, précisez.....

- Date de l'accouchement / /

Avortement ☐ oui ☐ non

- Type d'avortement ☐ Thérapeutique ☐ Spontané ☐ Raison inconnue

- Date d'avortement / /

4.3.. Evènements indésirables survenus chez la mère pendant la grossesse

Si la mère a présenté un effet indésirable pendant la grossesse, merci de compléter et transmettre le formulaire de déclaration d'effet indésirable (Annexe D4).

5. Evaluation de l'issue de la grossesse

Issue de la grossesse ☐ normale ☐ anormale

Critères de gravité (à compléter en cas d'issue de grossesse anormale)

- | | |
|---|--|
| ☐ non grave | ☐ anomalie/malformation congénitale |
| ☐ décès de la mère ou du nouveau-né | ☐ hospitalisation (ou prolongation d'hospitalisation) |
| ☐ menace du pronostic vital | ☐ autre événement médicalement significatif |
| ☐ invalidité/incapacité significative ou persistante | |

Lien de causalité avec Cytotect CP Biotest (en cas d'issue de grossesse anormale)

- | | |
|--|--|
| ☐ non suspecté | ☐ suspecté |
| ☐ vivant (normal) | ☐ vivant avec une anomalie congénitale ☐ mort-né |

Merci de préciser toute(s) anomalie(s)

Annexe D5 (page 4/4)

6. Informations sur le nouveau-né (à ne remplir qu'en cas d'accouchement)

- ☐ à terme ☐ prématuré à ___ semaines d'aménorrhée ☐ post-terme à ___ semaines d'aménorrhée
- Sexe: ☐ féminin ☐ masculin
- Poids à la naissance [kg]:.....
- Taille à la naissance [cm]:.....
- Périmètre cranien [cm]:
- Score d'Apgar:.....

AUTRES INFORMATIONS :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

7. Identification du notificateur

Rapporteur (nom, l'institution, adresse, téléphone, fax, e-mail)

O Médecin O Pharmacien O Infirmière O Patient ou autre

Nom

Institution

Adresse

.....

Tel Fax

e-mail @

☐ Je n'autorise pas la divulgation de mon nom et mon adresse aux autorités compétentes.

Date / /

Signature

Merci de retourner cette fiche à Cellule ATU Cytotect CP, Euraxi, 10 Rue Gutenberg 37300 Joué-lès-Tours
Tél: 0800 006 114- Fax: 02 46 99 03 78
e-mail : cytotectcp@euraxipharma.fr