

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-cytomégalovirus. 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.