

1. LEGEMIDLETS NAVN

Hepatect 50 IE/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Immunglobulin mot hepatitt B (human)

Humant protein 50 g/l hvorav minst 96 % er IgG med et innhold av antistoffer mot hepatitt B-virus overflateantigen (HBs) på 50 IE/ml

Hvert hetteglass på 2 ml inneholder 100 IE

Hvert hetteglass på 10 ml inneholder 500 IE

Hvert hetteglass på 40 ml inneholder 2000 IE

Hvert hetteglass på 100 ml inneholder 5000 IE

Fordeling av IgG-underklasser (tilnærmede verdier):

IgG1: 59%

IgG2: 35%

IgG3: 3%

IgG4: 3%

Maksimalt IgA-innhold er 2000 mikrogram/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning

Oppløsningen er klar eller svakt opak og fargeløs til svakt gul.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Forebygging av reinfeksjon med hepatitt B-virus etter levertransplantasjon på grunn av hepatitt B-indusert leversvikt.

Immunprofylakse mot hepatitt B:

- ved tilfeldig eksponering hos ikke-immuniserte personer (inkludert personer som er ufullstendig vaksinert eller som har ukjent status).

- hos hemodialysepasienter, inntil vaksinen er effektiv.

- hos nyfødte av mor som er bærer av hepatitt B-virus.

- hos pasienter som ikke har fått immunrespons (ingen målbare hepatitt B-antistoffer) etter vaksinering, og der det er nødvendig med kontinuerlig forebygging på grunn av kontinuerlig risiko for infeksjon med hepatitt B.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Forebygging av reinfeksjon med hepatitt B etter levertransplantasjon på grunn av hepatitt B-indusert leversvikt:

Hos voksne:

10 000 IE på transplantasjonsdagen, peri-operativt deretter 2000-10 000 IE (40-200 ml)/dag i 7 dager, og etter behov for å holde antistoffnivået over 100-150 IE/l hos HBV-DNA negative pasienter og over 500 IE/l hos HBV-DNA positive pasienter.

Hos barn:

Doseringen må justeres etter kroppsoverflate, på basis av 10 000 IE/1,73 m².

Immunprofylakse mot hepatitt B:

- Forebygging av hepatitt B ved utilsiktet eksponering hos ikke-immuniserte personer:

Minst 500 IE (10 ml) avhengig av graden av eksponering, så snart som mulig etter eksponeringen og fortrinnsvis innen 24 - 72 timer.

- Immunprofylakse mot hepatitt B hos hemodialysepasienter:

8-12 IE (0,16-0,24 ml)/kg, maksimalt 500 IE (10 ml), hver 2. måned inntil serokonversjon etter vaksinerings.

- Forebygging av hepatitt B hos nyfødte av mødre som er bærere av hepatitt B-virus, ved fødselen eller så snart som mulig etter fødselen: 30-100 IE (0,6-2 ml/kg). Administrasjon av hepatitt B-immunglobulin kan gjentas inntil serokonversjon etter vaksinerings.

I alle disse situasjonene anbefales vaksine mot hepatitt B-virus sterkt. Den første vaksinedosen kan injiseres samme dag som humannt hepatitt B-immunglobulin, men på et annet sted.

Hos pasienter som ikke viser noen immunrespons (ingen målbare hepatitt B-antistoffer) etter vaksinerings, og der det er nødvendig med kontinuerlig forebygging, kan man overveie å gi 500 IE (10 ml) til voksne og 8 IE (0,16 ml/kg) til barn hver 2. måned. Minimum beskyttende antistofftiter er anslått å være 10 mIE/ml.

Nedsatt leverfunksjon

Det finnes ingen tilgjengelige holdepunkter for å kreve dosejustering.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering med mindre det er klinisk nødvendig, se pkt. 4.4.

Eldre

Ingen dosejustering med mindre det er klinisk nødvendig, se pkt. 4.4.

Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

Hepatect skal infunderes intravenøst med en starthastighet på 0,1 ml/kg/time i 10 minutter. Se pkt. 4.4. Hvis det oppstår bivirkninger, skal enten infusjonshastigheten reduseres eller infusjonen stanses. Dersom det tolereres godt, kan infusjonshastigheten økes gradvis til maksimalt 1 ml/kg/time.

Klinisk erfaring med nyfødte av mødre som er bærere av hepatitt B-virus har vist at Hepatect intravenøst med en infusjonshastighet på 2 ml over 5 til 15 minutter tolereres godt.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller overfor humant immunglobulin.
- Pasienter med selektiv IgA-mangel som utvikler antistoffer mot IgA, ettersom administrasjon av et IgA-preparat kan føre til anafylaksi.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Forsiktighetsregler

Overvåking av anti-HBs antistoffnivå:

Pasienter bør kontrolleres regelmessig for anti-HBs antistoff-nivåer i serum. Doseringen skal justeres for å opprettholde terapeutiske antistoffnivåer og for å unngå underdosering (se pkt. 4.2).

Mulige komplikasjoner kan ofte unngås ved å påse at pasientene:

- ikke er overfølsomme for humane immunglobuliner ved å først injisere Hepatect langsomt (0,1 ml/kg/time).
- overvåkes nøye for eventuelle symptomer i løpet av infusjonsperioden. Spesielt gjelder dette pasienter som ikke har fått humant immunglobulin tidligere, pasienter som har byttet fra andre immunglobuliner eller pasienter som har hatt et langt opphold siden forrige infusjon. Disse pasientene bør overvåkes på sykehus under den første infusjonen og den første timen etter den første infusjonen, for å påvise mulige bivirkninger. Alle andre pasienter skal observeres i minst 20 minutter etter administrasjon.

Spesielt hvis det brukes i høyere doser, krever administrasjon av intravenøst humant immunglobulin:

- tilstrekkelig hydrering før infusjonen av humant immunglobulin startes
- overvåking av urinutskillelse
- overvåking av serumkreatininnivåer
- at samtidig bruk av loop-diuretika unngås (se pkt. 4.5)

Hvis det oppstår bivirkninger skal enten infusjonshastigheten reduseres eller infusjonen stanses. Behandlingen som kreves avhenger av type og alvorlighetsgrad av bivirkningen.

Infusjonsreaksjon

Visse bivirkninger (f.eks. hodepine, rødme, frysninger, myalgi, hvesing, takykardi, smerter i nedre del av ryggen, kvalme og hypotensjon) kan være relatert til infusjonshastigheten. Anbefalt infusjonshastighet som angitt under pkt. 4.2 «Administrasjonsmåte» må følges nøye. Pasientene må overvåkes og observeres nøye for eventuelle symptomer gjennom hele infusjonsperioden.

Bivirkninger kan forekomme hyppigere

- ved rask infusjon,
- hos pasienter med hypo- eller agammaglobulinemi, med eller uten IgA- mangel,
- hos pasienter som får humant immunglobulin for første gang eller, i sjeldne tilfeller, ved bytte av humant immunglobulinpreparat eller hvis det er lenge siden forrige infusjon,
- hos pasienter med en ubehandlet infeksjon eller underliggende kronisk inflammasjon.

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner er sjeldne.

Hepatect inneholder en liten mengde IgA. Personer som har for lite IgA har potensiale for å utvikle IgA-antistoffer og kan få anafylaktiske reaksjoner etter administrasjon av blodkomponenter som

inneholder IgA. Legen må derfor avveie nytten av behandlingen med Hepatect mot den potensielle risiko for overfølsomhetsreaksjoner.

I sjeldne tilfeller kan humant hepatitt B-immunglobulin indusere et fall i blodtrykket med anafylaktisk reaksjon, også hos pasienter som har tålt tidligere behandling med immunglobuliner.

Mistanke om allergi eller anafylaktiske reaksjoner krever umiddelbar seponering av injeksjonen. Ved tilfeller av sjokk må standard medisinsk behandling av sjokk startes.

Påvirkning av serologiske tester

Etter administrasjon av immunglobulin, kan den forbigående stigningen i forskjellige passivt overførte antistoffer i pasientens blod forårsake misvisende positive resultater ved serologisk testing.

Passiv overføring av antistoffer mot erytrocyttantigener, f.eks. A, B, og D, kan påvirke noen serologiske tester for antistoff mot røde celler, for eksempel den direkte antiglobulintesten (DAT, direkte Coombs test).

Overførbare agens

Standardtiltak for å forhindre infeksjoner som skyldes bruk av legemidler som er framstilt av menneskelig blod eller plasma omfatter seleksjon av donorer, screening av individuelle donasjoner og plasmapooler for spesifikke markører for infeksjon og inkluderer effektive produksjonstiltak for inaktivering/fjerning av virus. Til tross for disse forholdsreglene, kan muligheten for å overføre infeksjon ikke utelukkes fullstendig når legemidler som er framstilt av humant blod eller plasma blir gitt. Dette gjelder også ukjente eller nyoppdagede virus og andre patogener.

Tiltakene som gjøres anses for å være effektive mot kappekledd virus slik som humant immunsviktvirus (HIV), hepatitt B-virus (HBV) og hepatitt C-virus (HCV). De tiltakene som gjøres kan være av begrenset verdi mot ikke-kappekledd virus som hepatitt A-virus (HAV) og parvovirus B19.

Det er betryggende klinisk erfaring over manglende overføring av hepatitt A eller parvovirus B19 med immunglobuliner, og det er også antatt at antistoffinnholdet utgjør et viktig bidrag til sikkerhet mot virus.

Følgende bivirkninger har blitt assosiert med bruk av normalt humant immunglobulin til intravenøs administrasjon (IVIg):

Tromboembolisme

Det finnes kliniske holdepunkter for en sammenheng mellom IVIg-administrasjon og tromboemboliske hendelser, slik som hjerteinfarkt, cerebral vaskulær hendelse (deriblant slag), lungeemboli og dyp venetrombose, som antas å være forbundet med en relativ økning i blodviskositet grunnet den høye tilstrømningen av immunglobulin hos pasienter i risikogruppen. Forsiktighet bør utvises ved forskrivning og infusjon av IVIg hos overvektige pasienter og hos pasienter med eksisterende risikofaktorer for trombotiske hendelser (f.eks. høy alder, hypertensjon, diabetes mellitus, tidligere karsykdom eller trombotiske episoder, ervervede eller nedarvede trombofile forstyrrelser, immobilisering i lengre perioder, alvorlig hypovolemi, samt sykdom som øker blodviskositeten).

Hos pasienter med risiko for tromboemboliske bivirkninger bør IVIg-preparater administreres med så lav infusjonshastighet og dose som praktisk mulig.

Akutt nyresvikt

Tilfeller med akutt nyresvikt er rapportert hos pasienter som får IVIg-behandling. I de fleste tilfeller er risikofaktorer identifisert, som eksisterende nyreinsuffisiens, diabetes mellitus, hypovolemi, overvekt, samtidig bruk av nefrotoksiske legemidler eller alder over 65 år.

Nyreparametere skal evalueres før infusjon med IVIg, spesielt hos pasienter som anses å ha potensielt økt risiko for å utvikle akutt nyresvikt, og deretter med passende intervaller. Hos pasienter med risiko

for akutt nyresvikt skal IVIg-preparater administreres med så lav infusjonshastighet og dose som praktisk mulig. Ved nedsatt nyrefunksjon bør seponering av IVIg overveies.

Selv om rapporter om nedsatt nyrefunksjon og akutt nyresvikt er forbundet med bruk av mange godkjente IVIg-preparater som inneholder ulike hjelpestoffer som sukrose, glukose og maltose, utgjorde de med sukrose som stabilisator den desidert største andelen av det totale antallet. Hos pasienter i risikogruppen kan bruk av humane immunglobulinpreparater som ikke inneholder disse hjelpestoffene overveies. Hepatect inneholder ikke sukrose, maltose eller glukose.

Aseptisk meningittsyndrom (AMS)

Aseptisk meningittsyndrom er rapportert i forbindelse med IVIg-behandling. Syndromet starter som regel innen noen timer til 2 dager etter IVIg-behandling. Prøver av cerebrospinalvæske er ofte positive med pleocytose på opptil flere tusen celler pr. mm³, primært fra granulocytserien, og forhøyede proteinnivåer på opptil flere hundre mg/dl.

AMS kan forekomme oftere i forbindelse med IVIg-behandling med høy dose (2 g/kg).

Pasienter med slike tegn og symptomer skal gjennomgå en grundig nevrologisk undersøkelse, inkludert CSF-prøver, for å utelukke andre årsaker til meningitt.

Seponering av IVIg-behandling har ført til remisjon av AMS i løpet av noen dager uten følgesykdommer.

Hemolytisk anemi

IVIg-preparater kan inneholde blodgruppeantistoffer som kan fungere som hemolysiner og indusere dannelsen av immunglobulinbelegg på røde blodceller *in vivo*, hvilket forårsaker en positiv direkte antiglobulinreaksjon (Coombs test) og, i sjeldne tilfeller, hemolyse. Hemolytisk anemi kan utvikles etter IVIg-behandling grunnet forsterket sekvestrering av røde blodceller. IVIg-mottakere skal overvåkes for kliniske tegn og symptomer på hemolyse. (Se pkt. 4.8.)

Nøytropeni/leukopeni

En forbigående nedgang i nøytrofiltallet og/eller episoder med nøytropeni, noen ganger alvorlig, er rapportert etter behandling med IVIg-preparater. Dette forekommer normalt innen timer eller dager etter IVIg-administrasjonen og forsvinner spontant innen 7 til 14 dager.

Transfusjonsrelatert akutt lungeskade (TRALI)

Hos pasienter som får IVIg, er det noen rapporter om akutt ikke-kardiogent lungeødem [transfusjonsrelatert akutt lungeskade (TRALI)]. TRALI kjennetegnes av alvorlig hypoksi, dyspné, takypné, cyanose, feber og hypotensjon. Symptomer på TRALI utvikles normalt i løpet av eller innen 6 timer etter en transfusjon, ofte innen 1–2 timer. Pasienter som får IVIg skal derfor overvåkes og IVIg-infusjon stanses umiddelbart hvis det oppstår lungerelaterte bivirkninger. TRALI er en potensielt livstruende tilstand som krever umiddelbar intensivbehandling.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Levende, svekkede virusvaksiner

Administrasjon av immunglobulin kan redusere effekten av levende, svekkede virusvaksiner som røde hunder, kuma, meslinger og vannkopper, i en periode på minst 6 uker og opptil 3 måneder. Etter administrasjon av dette legemidlet bør det gå en periode på 3 måneder, før det gis vaksiner med levende, svekkede virusvaksiner. Når det gjelder vaksiner mot meslinger, kan den reduserte effekten vare i opptil 1 år. Pasienter som får meslingevaksiner bør derfor få undersøkt sin antistoffstatus.

Loop-diuretika

Unngå samtidig bruk av loop-diuretika.

Pediatrisk populasjon

De angitte interaksjonene gjelder for voksne og barn.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten ved bruk av dette legemidlet under graviditet er ikke fastslått i kontrollerte kliniske studier, og bør derfor bare gis med forsiktighet til gravide kvinner og ammende mødre. Intravenøse immunglobulin G-preparater er vist å passere placenta, i økende grad under tredje trimester. Klinisk erfaring med immunglobuliner tyder på at det ikke er noen grunn til å forvente skadelig effekt på svangerskapet, fosteret eller den nyfødte.

Amming

Immunglobuliner skilles ut i morsmelk hos mennesker. Ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet.

Fertilitet

Klinisk erfaring med immunglobuliner tyder på at det ikke er grunn til å vente skadelig effekt på fertiliteten.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Hepatect har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som får bivirkninger under behandling, skal vente til disse forsvinner før de kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger forårsaket av normalt humant immunglobulin omfatter (etter synkende frekvens) (se også pkt. 4.4):

- frysninger, hodepine, svimmelhet, feber, oppkast, allergiske reaksjoner, kvalme, artralgi, lavt blodtrykk og moderate smerter i nedre del av ryggen
- reversible hemolytiske reaksjoner; spesielt hos pasienter med blodgruppe A, B og AB og (sjeldent) hemolytisk anemi som krever blodoverføring
- (sjeldent) et plutselig blodtrykksfall og, i isolerte tilfeller, anafylaktisk sjokk, selv når pasienten ikke har vist overfølsomhet ved tidligere administrasjon
- (sjeldent) forbigående hudreaksjoner (inkludert kutan lupus erythematosus – ukjent frekvens)
- (svært sjeldent) tromboemboliske reaksjoner som hjerteinfarkt, slag, lungeemboli, dyp venetrombose
- tilfeller av reversibel aseptisk meningitt
- tilfeller av økt serumkreatininnivå og/eller forekomst av akutt nyresvikt
- tilfeller av transfusjonsrelatert akutt lungeskade (TRALI).

Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor er i henhold til MedDRAs organklasseressystem. Frekvens er blitt evaluert ved bruk av følgende kriterier: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data.).

Bivirkninger fra kliniske studier:

I fire kliniske studier ble det ikke identifisert noen bivirkninger med Hepatect.

Bivirkninger etter markedsføring og i ikke-intervensjonsstudier (frekvens ikke kjent – kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

MedDRA standard organklasseressystem	Bivirkninger	
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktisk sjokk,	

	overfølsomhet	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, svimmelhet	
Hjertesykdommer	Takykardi	
Karsykdommer	Hypotensjon	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	
Hud- og underhudssykdommer	Hudreaksjoner, utslett, pruritus	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi, malaise	

For sikkerhetsinformasjon med hensyn til overførbare agens, se pkt. 4.4.

Pediatrisk populasjon

Bivirkninger hos barn forventes å være de samme som hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Overdosering med immunglobuliner kan føre til væskeoverbelastning og hyperviskositet, spesielt hos pasienter i risikogruppen, deriblant eldre pasienter eller pasienter med nedsatt hjerte- eller nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: immunsera og immunglobuliner, spesifikke immunglobuliner, immunglobulin mot hepatitt B
ATC-kode: J06BB04

Humant hepatitt B-immunglobulin inneholder hovedsakelig immunglobulin G (IgG) med et særlig høyt innhold av antistoffer mot hepatitt B-virus overflateantigen (HBs)

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Biotilgjengeligheten for humant hepatitt B-immunglobulin til intravenøs bruk er fullstendig og umiddelbar. IgG fordeles raskt mellom plasma og ekstravaskulær væske.

Hepatect har en halveringstid på omtrent 22 dager. Denne halveringstiden kan variere fra pasient til pasient.

IgG og IgG-komplekser brytes ned i cellene i retikuloendotelialsystemet.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Immunglobuliner er normale bestanddeler i menneskekroppen. Studier av toksisitet ved gjentatte doser og embryoføtal toksisitet er ikke gjennomførbare på grunn av induksjon av og påvirkning av antistoffer. Effekten av legemidlet på immunsystemet til nyfødte er ikke studert.

Siden klinisk erfaring ikke gir noen antydning om tumorgenetiske eller mutagene effekter av immunglobuliner, er det ikke ansett som nødvendig å gjøre eksperimentelle studier, særlig ikke hos heterologe arter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Glysin
vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler, inkludert andre IVIg-preparater. Ingen andre preparater må tilsettes Hepatect løsningen, da enhver endring i elektrolyttkonsentrasjon eller pH kan føre til utfelling eller denaturering av proteinene.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8 °C). Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hepatect er en bruksferdig infusjonsvæske, oppløsning som leveres i hetteglass (Type II glass) med en propp (bromobutyl) og et lokk (aluminium).

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass med 2 ml, 10 ml, 40 ml eller 100 ml oppløsning.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Legemidlet må få rom- eller kroppstemperatur før bruk.
Oppløsningen skal administreres umiddelbart etter anbrudd.
Oppløsningen skal være klar eller svakt opak og fargeløs til svakt gul.
Skal ikke brukes dersom oppløsningen er uklar eller har utfellinger.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Biotest Pharma GmbH
Landsteinerstrasse 5
63303 Dreieich
Tyskland
Tel.: + 49 6103 801-0
Faks: + 49 6103 801-150 og 801-727
E-post: mail@biotest.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13-9599

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

18.02.2014 / 12.04.2015

10. OPPDATERINGSDATO

27.04.2020