

 20. februar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Hepatect CP, infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

 28813

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Hepatect CP 50 IE/ ml infusionsvæske, opløsning

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Humant hepatitis B-immunoglobulin.

Humant protein 50 g/l, hvoraf mindst 96 % er IgG, med et indhold af antistoffer mod hepatitis-virus-overfladeantigen (HBs) på 50 IE/ml

Hvert hætteglas med 2 ml indeholder: 100 IE

Hvert hætteglas med 10 ml indeholder: 500 IE

Hvert hætteglas med 40 ml indeholder: 2000 IE

Hvert hætteglas med 100 ml indeholder: 5000 IE

Fordeling af IgG-underklasser (cirka værdier):

IgG1: 59 %

IgG2: 35 %

IgG3: 3 %

IgG4 3 %

Det maksimale IgA-indhold er 2000 mikrogram/ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Infusionsvæske, opløsning.

Opløsningen er klar eller let opaliserende og farveløs til lys gul.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Forebyggelse af tilbagevendende infektion med hepatitis B-virus efter levertransplantation på grund af hepatitis B-induceret leversvigt.

Immunprofylakse af hepatitis B

- I tilfælde af utilsigtet eksponering hos ikke-immuniserede personer (herunder personer, hvis vaccination ikke er fuldstændig eller hvor status er ukendt).

- Til hæmodialysepatienter, indtil vaccinationen bliver effektiv.

- Til nyfødte, hvor moderen er bærer af hepatitis B-virus.

- Til personer, som ikke udviser immunrespons (ikke måleligt hepatitis B-antistof) efter

vaccination, hvor fortsat forebyggelse er nødvendigt på grund af fortsat risiko for

infektion med hepatitis B.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Forebyggelse af tilbagevendende infektion med hepatitis B-virus efter levertransplantation for hepatitis B-induceret leversvigt:*

Hos voksne:

10.000 IE på transplantationsdagen, perioperativt,

herefter 2000-10.000 IE (40-200 ml) / dag i 7 dage,

og efter behov for at opretholde et antistofniveau over 100-150 IE/l hos HBV-DNA-negative patienter og over 500 IE/l hos HBV-DNA-positive patienter.

Hos børn:

Doseringen bør justeres i henhold til kropsoverfladearealet på basis af 10.000 IE/1,73 m2.

*Immunprofylakse af hepatitis B:*

- Forebyggelse af hepatitis B i tilfælde af utilsigtet eksponering hos ikke-immuniserede personer:

Mindst 500 IE (10 ml), afhængig af eksponeringsintensiteten, så hurtigt som muligt efter eksponering og helst inden for 24 - 72 timer.

- Immunprofylakse af hepatitis B hos hæmodialysepatienter:

8-12 IE (0,16-0.24 ml) /kg med maksimalt 500 IE (10 ml) hver 2. måned indtil serokonversion efter vaccinationen.

- Forebyggelse af hepatitis B hos nyfødte, hvor moderen er bærer af hepatitis B-virus, ved fødslen eller hurtigst muligt efter fødslen: 30-100 IE (0,6-2 ml) / kg. Administration af hepatitis B-immunoglobulin kan gentages indtil serokonversion efter vaccination.

I alle disse situationer anbefales det på det kraftigste at vaccinere mod hepatitis B-virus. Den første dosis af vaccinen kan injiceres på samme dag som humant hepatitis B-immunoglobulin, men imidlertid på forskellige administrationssteder.

Hos personer, som ikke viser et immunrespons (ikke-måleligt hepatitis B-antistof) efter vaccinationen, og hvor fortsat forebyggelse er nødvendig, kan det overvejes at give 500 IE (10 ml) til voksne og 8 IE (0,16 ml) /kg til børn hver 2. måned. Den mindste beskyttende antistofkoncentration anses for at være 10 mIE/ml.

*Nedsat leverfunktion*

Der foreligger ingen evidens for behov for en dosisjustering.

*Nedsat nyrefunktion*

Ingen dosisjustering medmindre det er klinisk berettiget, se pkt. 4.4.

*Ældre*

Ingen dosisjustering medmindre det er klinisk berettiget, se pkt. 4.4.

Administration

Intravenøs anvendelse

Hepatect CP bør infunderes intravenøst med en indledende hastighed på 0,1 ml/kg/t i 10 minutter. Se pkt. 4.4. I tilfælde af bivirkning skal enten administrationshastigheden reduceres eller infusionen stoppes. Hvis det er veltolereret, kan administrationshastigheden gradvist øges til maksimalt 1 ml/kg/t.

Klinisk erfaring med nyfødte, hvor moderen er bærer af hepatitis B-virus har vist, at intravenøst Hepatect CP anvendt med en infusionshastighed på 2 ml imellem 5 og 15 minutter har været veltolereret.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for humane immunoglobuliner.
* Patienter med selektiv IgA-mangel, som har udviklet antistoffer mod IgA, eftersom administration af et IgA-holdigt præparat kan resultere i anafylaksi.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Sporbarhed*

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

*Forsigtighedsregler vedrørende brugen*

Monitorering af niveauet af anti-HBs antistof:

Patienterne bør regelmæssigt monitoreres for niveauerne af serum anti-HBs antistof. Dosis skal justeres, så de terapeutiske antistofniveauer opretholdes og så underdosering undgås (se pkt. 4.2).

Potentielle komplikationer kan ofte undgås ved at sikre, at patienterne:

* ikke er følsomme over for humane immunoglobuliner ved indledningsvist at injicere Hepatect CP langsomt (0,1 ml/kg/t).
* overvåges nøje for eventuelle symptomer gennem hele infusionsperioden. Især patienter, der ikke tidligere er behandlet med humane immunoglobulinpræparater, patienter, der er skiftet fra andre immunoglobuliner, eller når der har været et langt tidsinterval siden den seneste infusion. Disse patienter skal overvåges på hospitalet under den første infusion og i den efterfølgende time efter den første infusion for at opdage eventuelle bivirkninger. Alle andre patienter skal observeres i mindst 20 minutter efter administration.

Især ved højere doser af humane immunoglobuliner kræver intravenøs administration:

* tilstrækkelig hydrering før start på infusion af humane immunoglobuliner
* monitorering af urinproduktion
* monitorering afniveauerne af serumkreatinin
* undgå samtidig brug af loopdiuretika (se pkt. 4.5)

I tilfælde af bivirkning skal enten administrationshastigheden reduceres eller infusionen stoppes. Den nødvendige behandling afhænger af typen og sværhedsgraden af bivirkningen.

Infusionsreaktion

Visse bivirkninger (f.eks. hovedpine, rødmen, kulderystelser, myalgi, hvæsende vejrtrækning, takykardi, lændesmerter, kvalme og hypotension) kan muligvis relateres til infusionshastigheden. Den anbefalede infusionshastighed, der er angivet i pkt. 4.2 ”Administration”, skal nøje overholdes. Patienterne skal følges tæt og nøje overvåges for symptomer under hele infusionsperioden.

Bivirkninger kan forekomme mere hyppigt

* ved høj infusionshastighed,
* hos patienter med hypo- eller agammaglobulinæmi med eller uden IgA-mangel,
* hos patienter, der får humane immunoglobuliner for første gang, eller i sjældne tilfælde når det humane immunoglobulinpræparat skiftes, eller når der har været et langt tidsinterval siden den seneste infusion,
* hos patienter med en ubehandlet infektion eller underliggende kronisk inflammation.

Overfølsomhed

Overfølsomhedsreaktioner er sjældne.

Hepatect CP indeholder en lille mængde IgA. Personer med mangel på IgA kan have mulighed for at udvikle IgA-antistoffer og kan få anafylaktiske reaktioner efter administration af blodkomponenter, der indeholder IgA. Lægen skal derfor opveje fordelen af behandlingen med Hepatect CP mod den mulige risiko for overfølsomhedsreaktioner.

Humant hepatitis B-immunoglobulin kan i sjældne tilfælde inducere blodtryksfald med anafylaktiske reaktioner, selv hos patienter, som tidligere har tolereret behandling med immunoglobulin.

En mistanke om allergiske eller anafylaktiske reaktioner kræver øjeblikkelig seponering af injektionen. I tilfælde af shock skal standard medicinsk behandling for shock følges.

Interferens med serologiske tests

Efter administration af immunoglobulin kan den forbigående stigning i de forskellige passivt overførte antistoffer i patientens blod forårsage misvisende positive resultater ved serologiske tests.

Passiv overførsel af antistoffer mod erytrocytantigener, f.eks. A, B, D kan påvirke visse

serologiske tests for antistoffer mod røde blodlegemer, f.eks. den direkte antiglobulin-test (DAT, direkte Coombs test).

Midler, der kan overføres

Standardprocedurer til forebyggelse af infektioner som følge af brugen af lægemidler fremstillet ud fra humant blod eller plasma inkluderer udvælgelse af donorer, screening af de enkelte donationer og plasmaportioner for specifikke infektionsmarkører samt inklusion af effektive fremstillingstrin til inaktivering/fjernelse af vira. På trods heraf kan det ikke helt udelukkes, at der kan overføres smitstoffer, når lægemidler fremstillet ud fra humant blod eller plasma indgives. Dette gælder også for hidtil ukendte vira og andre patogener.

De forholdsregler, der tages, anses for at være effektive over for indkapslede vira, såsom humant immundefekt virus (HIV), hepatitis B-virus (HBV) og hepatitis C-virus (HCV). De forholdsregler, der tages, kan være af begrænset værdi mod uindkapslede vira, såsom hepatitis A-virus (HAV) og parvovirus B19.

Der er beroligende klinisk erfaring angående udebleven hepatitis A- eller parvovirus B19-overførsel med immunoglobuliner, og det antages også, at antistofindholdet er et vigtigt bidrag til den virale sikkerhed.

*Følgende bivirkninger er blevet forbundet med anvendelsen af humant normalt immunoglobulin til intravenøs administration (IVIg):*

Tromboemboli

Der er klinisk evidens for en forbindelse mellem IVIg-administration og tromboemboliske hændelser, såsom myokardieinfarkt, cerebrovaskulær hændelse (herunder apopleksi), lungeemboli og dyb venetrombose, som formodes at være forbundet med en relativ forøgelse af blodets viskositet grundet den store indstrømning af immunoglobulin hos risikopatienter. Der skal udvises forsigtighed ved ordinering og infusion af IVIg til overvægtige patienter og til patienter med eksisterende risikofaktorer for trombotiske hændelser (såsom fremskreden alder, hypertension, diabetes mellitus samt vaskulær sygdom eller trombotiske episoder i anamnesen, patienter med erhvervede eller nedarvede trombofile forstyrrelser, patienter med langvarige perioder med immobilisering, svært hypovolæmiske patienter, patienter med sygdomme, der øger blodets viskositet).

Hos patienter med risiko for tromboemboliske bivirkninger skal IVIg-præparater administreres ved den lavest mulige infusionshastighed og dosis.

Akut nyresvigt

Der er rapporteret tilfælde af akut nyresvigt hos patienter, der får IVIg-behandling. I de fleste tilfælde er der identificeret risikofaktorer, såsom præeksisterende nedsat nyrefunktion, diabetes mellitus, hypovolæmi, overvægt, samtidig brug af nefrotoksiske lægemidler eller en alder over 65 år.

Nyreparametre skal vurderes før infusion af IVIg, især hos patienter, der vurderes at have en potentiel forøget risiko for at udvikle akut nyresvigt, og igen med passende intervaller. Hos patienter med risiko for akut nyresvigt bør IVIg-præparater administreres ved den lavest mulige infusionshastighed og dosis. I tilfælde af nedsat nyrefunktion bør seponering af IVIg overvejes.

Selvom rapporter om nedsat nyrefunktion og akut nyresvigt har været forbundet med anvendelse af mange af de godkendte IVIg-præparater, der indeholder forskellige hjælpestoffer, såsom sakkarose, glukose og maltose, udgjorde de IVIg-præparater, der indeholder sakkarose som stabilisator, en uforholdsmæssig stor andel af det samlede antal. Hos risikopatienter kan anvendelse af præparater med human immunoglobulin, der ikke indeholder disse hjælpestoffer, overvejes. Hepatect CP indeholder ikke sakkarose, maltose eller glukose.

Aseptisk meningitis syndrom (AMS)

Der er rapporteret forekomst af aseptisk meningitis syndrom i forbindelse med IVIg-behandling. Syndromet begynder normalt inden for timer til 2 dage efter IVIg-behandling. Analyser af cerebrospinalvæske er ofte positive med pleocytose op til flere tusinde celler pr. mm3, hovedsageligt fra de granulocytiske serier, og forhøjede proteinniveauer op til flere hundrede mg/dl. AMS kan forekomme hyppigere i forbindelse med høj dosis (2 g/kg) af IVIg-behandling.

Patienter, der udviser sådanne tegn og symptomer, skal gennemgå en grundig neurologisk undersøgelse, herunder CSF-analyser, for at udelukke andre årsager til meningitis.

Seponering af IVIg-behandling har resulteret i remission af AMS i løbet af adskillige dage uden sequelae.

Hæmolytisk anæmi

IVIg-præparater kan indeholde blodtypeantistoffer, der kan fungere som hæmolysiner og inducere in vivo coating af erytrocytter med immunoglobulin, hvilket forårsager en positiv direkte antiglobulinreaktion (Coombs’ test) og sjældent hæmolyse. Hæmolytisk anæmi kan opstå efter IVIg-behandling grundet øget sekvestrering af erytrocytter (RBC). IVIg-recipienter bør monitoreres for kliniske tegn og symptomer på hæmolyse (se pkt. 4.8).

Neutropeni/leukopeni

Efter behandling med IVIg’er er der rapporteret et forbigående fald i neutrofiltal og/eller episoder af neutropeni, undertiden af svær grad. Dette forekommer typisk inden for timer eller dage efter IVIg-administration og fortager sig spontant i løbet af 7 til 14 dage.

Transfusionsrelateret akut lungeskade (TRALI)

Hos patienter, der får IVIg, har der været nogle rapporter om akut ikke-kardiogent lungeødem, TRALI. TRALI er kendetegnet ved svær hypoksi, dyspnø, takypnø, cyanose, feber og hypotension. Symptomer på TRALI udvikler sig typisk under en infusion eller inden for 6 timer efter, ofte inden for 1-2 timer. IVIg-recipienter skal derfor overvåges for pulmonale bivirkninger, og IVIg-infusionen skal straks stoppes i tilfælde heraf. TRALI er en potentielt livstruende tilstand, der kræver øjeblikkelig behandling på en intensivafdeling.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Levende, svækkede virusvacciner

Administration af immunoglobulin kan i en periode på mindst 6 uger og op til 3 måneder reducere virkningen af levende, svækkede virusvacciner såsom røde hunde, fåresyge, mæslinger og skoldkopper. Efter administration af dette præparat bør der gå mindst 3 måneder før vaccination med levende, svækkede virusvacciner. I forhold til mæslingevaccination kan denne reducerede virkning vare ved i op til 1 år. Patienter, der får mæslingevaccine, skal derfor have deres antistofstatus kontrolleret.

Loopdiuretika

Undgå samtidig brug af loopdiuretika.

*Pædiatrisk population*

De anførte interaktioner gælder for voksne og børn.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Sikkerheden af dette lægemiddel ved anvendelse under graviditeten hos mennesker er ikke blevet klarlagt i kontrollerede kliniske studier, og derfor bør det kun gives med forsigtighed til gravide kvinder og ammende mødre. Intravenøst immunoglobulin G-præparater har vist sig at krydse placenta mere hyppigt i løbet af det tredje trimester. Klinisk erfaring med immunoglobuliner tyder på, at der ikke forventes nogen skadelige virkninger på forløbet af graviditeten eller på fostret og det nyfødte barn.

Amning

Immunoglobuliner udskilles i human mælk. Der forventes ingen negativ påvirkning af det ammede barn.

Fertilitet

Klinisk erfaring med immunoglobuliner tyder på, at der ikke kan forventes nogen skadelige virkninger på fertiliteten.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Hepatect CP påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter, der oplever bivirkninger i løbet af behandlingen, bør vente, til disse har fortaget sig, før de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Bivirkninger forårsaget af humane normale immunoglobuliner (efter faldende hyppighed) omfatter (se også pkt. 4.4):

* kulderystelser, hovedpine, svimmelhed, feber, opkast, allergiske reaktioner, kvalme, artralgi, lavt blodtryk og moderate lændesmerter
* reversible hæmolytiske reaktioner, især hos patienter med blodtype A, B og AB, og (sjældent) hæmolytisk anæmi, der kræver transfusion
* (sjældent) et pludseligt fald i blodtrykket og i isolerede tilfælde anafylaktisk shock, selv når patienten ikke har vist overfølsomhed ved en tidligere administration
* (sjældent) forbigående hudreaktioner (herunder kutan lupus erythematosus – hyppighed ukendt)
* (meget sjældent) tromboemboliske reaktioner, såsom myokardieinfarkt, apopleksi, lungeemboli, dyb venetrombose
* tilfælde af reversibel aseptisk meningitis
* tilfælde af forhøjet kreatininniveau i serum og/eller forekomst af akut nyresvigt
* tilfælde af transfusionsrelateret akut lungeskade (TRALI)

Tabel over bivirkninger

Tabellen nedenfor er opstillet i henhold til MedDRA-systemorganklassifikationen (SOC og foretrukket termniveau). Hyppigheder er blevet evalueret efter følgende konvention:

Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

*Bivirkninger fra kliniske studier:*

I fire kliniske studier, blev der ikke identificeret nogen bivirkninger med Hepatect CP.

*Bivirkninger fra erfaring efter markedsføring og ikke-interventionsstudier (hyppigheder ikke kendt – kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):*

|  |  |
| --- | --- |
| **MedDRA standard****systemorganklasse** | **Bivirkninger** |
| Immunsystemet | Anafylaktisk shock, overfølsomhed |
| Nervesystemet | Hovedpine, svimmelhed |
| Hjerte | Takykardi |
| Vaskulære sygdomme | Hypotension |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme |
| Hud og subkutane væv | Hudreaktioner, udslæt, pruritus |
| Almene symptomer ogreaktioner på administrationsstedet | Pyreksi, utilpashed |

For sikkerhedsinformation vedrørende smitstoffer, der kan overføres, se pkt. 4.4.

*Paediatrisk population*

Bivirkninger hos børn forventes at være de samme som hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Overdosering af immunoglobuliner kan føre til væskeophobning og hyperviskositet, især hos risikopatienter, herunder ældre patienter eller patienter med nedsat hjerte- eller nyrefunktion (se pkt. 4.4).

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsera og immunoglobuliner / specifikke immunoglobuliner / hepatitis B-immunoglobulin, ATC-kode: J06BB04.

Humant hepatitis B-immunoglobulin indeholder overvejende immunoglobulin G (IgG) med et særligt højt indhold af antistoffer mod hepatitis B-overfladeantigen (HBs).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Humane hepatitis B-immunoglobuliners biotilgængelighed ved intravenøs anvendelse er fuldstændig og øjeblikkelig. IgG distribueres hurtigt mellem plasma og ekstravaskulær væske.

Hepatect CP har en halveringstid på omkring 22 dage. Denne halveringstid kan variere fra patient til patient.

IgG og IgG-komplekser nedbrydes i cellerne i det retikuloendoteliale system.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Immunoglobuliner er normale bestanddele af menneskekroppen. Tests af toksicitet efter gentagne doser og embryoføtale toksicitetsstudier er upraktiske på grund af induktion af og interferens med antistoffer. Virkningen af præparatet på immunsystemet hos nyfødte er ikke undersøgt.

Da klinisk erfaring ikke giver nogen antydning af en tumorigen og mutagen virkning af immunoglobulinerne, anses eksperimentelle studier, især hos heterologe arter, ikke for nødvendigt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Glycin

Vand til injektionsvæsker.

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler eller med andre IVIg-præparater.

Ingen andre præparater må tilføjes til Hepatect CP-opløsningen, da ændringer i elektrolytkoncentrationen eller i pH kan føre til udfældning eller denaturering af proteinerne.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Hepatect CP er en infusionsvæske, opløsning, som er klar til brug, og den leveres i hætteglas (type II-glas) med en prop (brombutyl) og et låg (aluminium):

Pakningsstørrelse på 1 hætteglas med 2 ml, 10 ml, 40 ml eller 100 ml opløsning.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Præparatet skal bringes til stue- eller kropstemperatur før brug.

Opløsningen skal administreres straks efter åbning af beholderen.

Opløsningen skal være klar eller let opaliserende og farveløs til lys gul.

Opløsninger, der er uklare eller indeholder udfældninger, må ikke anvendes.

 Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Biotest Pharma GmbH

 Landsteinerstrasse 5

 63303 Dreieich

 Tyskland

 **Repræsentant**

 Grifols Nordic AB

Sveavägen 166

113 46 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 52539

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 16. december 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 20. februar 2024