

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Hepatect 50 IU/ml infuusioneste, liuos

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Ihmisen hepatiitti B -immunoglobuliini.

50 g/l ihmisen proteiinia, josta vähintään 96% on IgG:tä, ja joka sisältää vasta-aineita hepatiitti B -viruksen pinta-antigeeneille (HBs) 50 IU/ml.

Yksi 2 ml:n injektio-pullo sisältää: 100 IU

Yksi 10 ml:n injektio-pullo sisältää: 500 IU

Yksi 40 ml:n injektio-pullo sisältää: 2000 IU

Yksi 100 ml:n injektio-pullo sisältää: 5000 IU

Jakautuminen IgG-alaluokkiin (likimääräiset arvot):

IgG1: 59 %

IgG2: 35 %

IgG3: 3 %

IgG4: 3 %

IgA-maksimipitoisuus on 2000 mikrogrammaa/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Infuusioneste, liuos

Liuos on kirkas tai hieman opalisoiva ja väritön tai hieman kellertävä.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Hepatiitti B -viruksen uusintainfektion ehkäisy hepatiitti B:n aiheuttaman maksan vajaatoiminnan vuoksi tehdyn maksansiirron jälkeen.

Hepatiitti B:n immunoprophylaksi

- tahattomassa altistumisessa rokottamattomille henkilöille (mukaan lukien henkilöt, joiden rokotesuoja on vaillinainen tai sitä ei tunneta)

- hemodialyysipotilaille, kunnes rokotteen vaikutus on alkanut

- hepatiitti B -virusta kantavan äidin vastasyntyneelle lapselle

- henkilöille, joilla ei todettu immuunivastetta (ei mitattavia hepatiitti B -vasta-aineita) rokotuksen jälkeen ja joilla jatkuva ehkäisy on tarpeen hepatiitti B:n jatkuvan tartuntariskin vuoksi.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

#### **Hepatiitti B -uusintaimfektion ehkäisy hepatiitti B:n aiheuttaman maksan vajaatoiminnan vuoksi tehdyn maksansiirron jälkeen:**

Aikuiset:

10 000 IU maksansiirtopäivänä, perioperatiivisesti  
sitten 2 000–10 000 IU (40–200 ml)/vrk

7 vuorokauden ajan

ja niin, että pystytään ylläpitämään vasta-ainetaso >100–150 IU/l HBV-DNA-negatiivisilla potilailla ja >500 IU/l HBV-DNA-positiivisilla potilailla.

Lapset:

Annostus mukautetaan kehon pinta-alan mukaan seuraavasti: 10 000 IU/1,73 m<sup>2</sup>.

#### **Hepatiitti B:n immunoprophylaksi:**

- hepatiitti B:n ehkäisy tahattomassa altistumisessa rokottamattomille henkilöille:

Vähintään 500 IU (10 ml) altistumisen voimakkuudesta riippuen mahdollisimman pian altistumisen jälkeen ja mieluiten 24–72 tunnin kuluessa

- hepatiitti B:n immunoprophylaksi hemodialyysipotilaille:

8–12 IU (0,16–0,24 ml)/kg enimmäisannoksen ollessa 500 IU (10 ml), 2 kuukauden välein, kunnes serokonversio on saavutettu rokotuksen jälkeen

- hepatiitti B:n ehkäisy hepatiitti B -virusta kantavan äidin vastasyntyneelle lapselle syntyessään tai mahdollisimman pian syntymisen jälkeen: 30–100 IU (0,6–2 ml)/kg. Hepatiitti B -immunoglobuliinia voidaan antaa uudelleen, kunnes serokonversio on saavutettu rokotuksen jälkeen.

Näissä kaikissa tilanteissa rokote hepatiitti B -virusta vastaan on erittäin suositeltavaa. Ensimmäinen rokoteannos voidaan pistää samana päivänä kuin ihmisen hepatiitti B -immunoglobuliini, mutta ne on pistettävä eri paikkaan.

Henkilöille, joilla ei todettu immuunivastetta (ei mitattavia hepatiitti B -vasta-aineita) rokotuksen jälkeen ja joilla jatkuva ehkäisy on välttämätöntä, voidaan harkita 500 IU:n (10 ml) antoa aikuisille ja 8 IU:n (0,16 ml)/kg antoa lapsille 2 kuukauden välein; vähimmäissuojan antavana vasta-ainetitterinä pidetään 10 mIU/ml.

### Antotapa

Hepatect on infusoitava laskimoon aloitusnopeudella 0,1 ml/kg/tunti 10 minuutin ajan. Jos valmiste on hyvin siedetty, antonopeutta voidaan lisätä vähitellen enimmäisnopeuteen 1 ml/kg/tunti.

Hepatiitti B -virusta kantavien äitien vastasyntyneistä lapsista saatu kliininen kokemus on osoittanut, että 2 ml:n infuusionopeudella 5–15 minuutissa laskimoon annettu Hepatect on ollut hyvin siedetty.

## 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai ihmisen immunoglobuliineille.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Normaalin IVIg:n käyttöön on liitetty tromboembolisia komplikaatioita. Sen vuoksi suositellaan varovaisuutta erityisesti potilaille, joilla on tromboosin riskitekijöitä.

Potilaiden seerumin anti-HBs-vasta-ainetasoja on seurattava säännöllisesti.

Tietyt vakavat haittavaikutukset saattavat liittyä infuusionopeuteen. Kohdassa ”4.2 Annostus ja antotapa” mainittua infuusion suositusnopeutta on noudatettava tarkkaan. Potilaita on seurattava tarkkaan ja huolellisesti kaikkien oireiden varalta koko infuusiojakson aikana.

Tiettyjä haittavaikutuksia voi esiintyä useammin

- jos infuusionopeus on suuri
- potilailla, joilla on hypo- tai agammaglobulinemia samanaikaisesti IgA-puutoksen kanssa tai ilman sitä.

#### Yliherkkyys

Todelliset yliherkkyysreaktiot ovat harvinaisia.

Hepatect sisältää pienen määrän IgA:ta. Henkilöt, joilla on IgA-puutos, voivat mahdollisesti kehittää IgA-vasta-aineita, ja he saattavat saada anafylaktisia reaktioita IgA:ta sisältävien veren aineosien antamisen jälkeen. Lääkärin on tämän vuoksi arvioitava Hepatect -hoidon hyöty punnitien sitä mahdollisia yliherkkyysreaktioita vasten.

Ihmisen hepatiitti B -immunoglobuliini voi harvoin aiheuttaa verenpaineen alenemisen, johon liittyy anafylaktinen reaktio, jopa potilaille, jotka ovat aiemmin sietäneet hoitoa immunoglobuliinilla.

Jos herää epäily allergisen tai anafylaktisen tyyppisistä reaktioista, injektio on keskeytettävä välittömästi. Sokkitapauksessa on ryhdyttävä normaaleihin sokin hoitotoimiin.

#### Yhteisvaikutukset serologisten testien kanssa

Immunoglobuliinin injisoinnin jälkeen erilaisten passiivisesti siirtyvien vasta-aineiden ohimenevä lisääntyminen potilaan veressä saattaa aiheuttaa harhaanjohtavia positiivisia tuloksia serologisissa testeissä.

Vasta-aineiden passiivinen transmissio punasolujen antigeeneihin, esim. A-, B-, D-antigeeneihin, saattaa häiritä joitakin serologisia punasoluvasta-ainetestejä, esimerkiksi suoraa antiglobuliinikoetta (DAT, suora Coombsin koe).

#### Taudinaiheuttajat

Normaaleja toimenpiteitä ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkevalmisteiden käyttämisestä johtuvien infektioiden ehkäisemiseksi ovat luovuttajien huolellinen valinta, spesifisten infektiomarkkereiden seulonta yksittäisistä luovutetuista annoksista sekä plasmapooleista ja sellaisten tehokkaiden valmistusvaiheiden käyttöön ottaminen, joiden avulla virukset voidaan inaktivoida tai poistaa. Ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkevalmisteita annettaessa tartunnanaiheuttajien välittymisen mahdollisuutta ei kuitenkaan voida kokonaan sulkea pois. Tämä koskee myös tuntemattomia tai uusia viruksia ja muita patogeeneja.

Käytettyjä menetelmiä pidetään tehokkaina vaipallisia viruksia vastaan; näitä ovat esimerkiksi immuunikatovirus (HIV), hepatiitti B -virus (HBV) ja hepatiitti C -virus (HCV). Käytetyt toimenpiteet saattavat tehotta vain rajoitetusti vaipattomia viruksia, kuten hepatiitti A -virusta (HAV) ja parvovirus B19:aa, vastaan.

Kliininen kokemus viittaa siihen, että hepatiitti A tai parvovirus B19 eivät siirry immunoglobuliinien annon yhteydessä, ja oletetaan myös että valmisteiden sisältämällä vasta-aineilla on merkittävä vaikutus virusturvallisuuteen.

On erittäin suositeltavaa, että valmisteen nimi ja eränumero merkitään muistiin joka kerta, kun Hepatect -valmistetta annetaan potilaalle, jotta tiedetään, mitä lääkevalmisteen erää kullekin potilaalle on annettu.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

##### Eläviä heikennettyjä viruksia sisältävät rokotteet

Immunoglobuliinin anto saattaa haitata immuunivasteen kehittymistä eläviä, heikennettyjä viruksia sisältäville rokotteille, kuten vihurirokko- sikotauti-, tuhkarokko- ja vesirokkorokotteille, jopa kolmen kuukauden ajan. Tämän valmisteen annon jälkeen pitää odottaa kolme kuukautta ennen rokottamista eläviä heikennettyjä viruksia sisältävällä rokotteella.

Ihmisen hepatiitti B -immunoglobuliini pitää antaa kolmesta neljään viikkoa sen jälkeen, kun on annettu tällaisia eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävä rokote; siinä tapauksessa, että ihmisen hepatiitti B -immunoglobuliinin antaminen kolmen tai neljän viikon sisällä rokottamisen jälkeen on erittäin tärkeätä, on suoritettava uudelleenrokotus kolme kuukautta ihmisen hepatiitti B -immunoglobuliinin antamisen jälkeen.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Tämän lääkevalmisteen käytön turvallisuutta ihmisellä raskauden aikana ei ole selvitetty kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, ja näin ollen sitä pitää antaa vain harkiten raskaana oleville naisille ja imettäville äideille. Laskimoon annettujen immunoglobuliini G -valmisteiden on osoitettu läpäisevän istukan erityisesti raskauden kolmannella kolmanneksella. Immunoglobuliineista saatu kliininen kokemus viittaa siihen, että niillä ei ole odotettavissa haitallisia vaikutuksia raskauden kulkuun, sikiöön tai vastasyntyneeseen.

##### Imetys

Immunoglobuliinit erittyvät äidinmaitoon, ja ne saattavat myötävaikuttaa vastasyntyneen suojaamiseen limakalvojen kautta leviäviltä patogeeneilta.

##### Hedelmällisyys

Immunoglobuliineista saatu kliininen kokemus viittaa siihen, että niillä ei ole odotettavissa haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Jotkut laskimoon annettavan immunoglobuliiniin liittyvät haittavaikutukset saattavat haitata ajokykyä ja koneiden käyttökykyä. Hoidon aikana haittavaikutuksia saavien potilaiden on odotettava haittavaikutusten häviämistä ennen ajamista tai koneiden käyttöä.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Useimmat haittavaikutuksista olivat luonteeltaan lieviä tai keskivaikeita. Yksittäisissä tapauksissa ihmisen normaalit immunoglobuliinit saattavat aiheuttaa anafylaktisen sokin.

##### Haittavaikutustaulukko:

Alla esitetty taulukko on MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukainen (elinjärjestelmäluokka ja suositellun termin taso). Esiintymistiheydet on arvioitu seuraavan käytännön mukaisesti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $\leq 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Seuraavat haittavaikutukset on kerätty kliinisistä tutkimuksista ja markkinoilletulon jälkeisistä raporteista:

<b>MedDRA-elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutukset</b>	<b>Esiintyvyys</b>
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Harvinainen
	Anafylaktinen sokki	Hyvin harvinainen
Hermosto	Päänsärky	Harvinainen
Sydän	Takykardia	Harvinainen
Verisuonisto	Hypotensio	Harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu	Harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	Ihoreaktio, eryteema, kutina, syyhyäminen	Harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelsärky	Hyvin harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume, huonovointisuus, vilunväristykset	Harvinainen

Kudossiirteen uusintainfektion ehkäisyhoidon aikana ilmenevät hyvin harvinaiset intoleranssireaktiot saattavat liittyä antovälien pidentymiseen.

Muiden ihmisen immunoglobuliinivalmisteiden yhteydessä havaittuja haittavaikutuksia: ihmisen normaaleja immunoglobuliineja käytettäessä saattaa esiintyä ajoittain esim. seuraavanlaisia haittavaikutuksia: vilunväreet, päänsärky, heitehuimaus, kuume, oksentelu, allergiset reaktiot, pahoinvointi, nivelkipu, matala verenpaine ja kohtalainen alaselkäkipu.

Ihmisen normaalit immunoglobuliinit saattavat harvoin aiheuttaa äkillisen verenpaineen alenemisen ja erillisissä tapauksissa anafylaktisen sokin, jopa silloin, kun potilaalla ei ole ilmennyt yliherkkyyttä lääkkeen aikaisemman antamisen yhteydessä.

Ihmisen normaalin immunoglobuliinin käytön yhteydessä on ilmennyt korjautuvaa aseptista meningiittiä ja harvoissa tapauksissa ohimeneviä ihoreaktioita. Potilailla, etenkin niillä, joiden veriryhmä on A, B ja AB, on havaittu korjautuvia hemolyyttisiä reaktiota. Suuriannoksen laskimoon annetun Ig-hoidon jälkeen saattaa joissakin harvinaisissa tapauksissa kehittyä verensiirtoa edellyttävä hemolyyttinen anemia.

Seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemista ja/tai akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on ilmennyt.

Hyvin harvoin: tromboembolisia reaktioita, kuten esimerkiksi sydäninfarkti, aivohalvaus, keuhkoembolia, syvä laskimotukos.

Turvallisuustietoja taudinaiheuttajista, ks. kohta 4.4.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostuksen seurauksia ei tunneta.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunoseerumit ja immunoglobuliinit / spesifiset immunoglobuliinit / hepatiitti B -immunoglobuliini, ATC-koodi: J06BB04

Ihmisen hepatiitti B -immunoglobuliini sisältää pääasiassa immunoglobuliini G:tä (IgG). Sen sisältää erityisen paljon vasta-aineita hepatiitti B -viruksen pinta-antigeeneille (HBs).

### **5.2 Farmakokineetiikka**

Ihmisen hepatiitti B -immunoglobuliinin biologinen hyväksikäytettävyys käytössä laskimoon on välitön ja täydellinen. IgG jakautuu nopeasti plasman ja ekstravaskulaarisen nesteen välillä. Hepatect -valmisteen puoliintumisaika on noin 22 vuorokautta. Tämä puoliintumisaika voi vaihdella potilaskohtaisesti. IgG ja IgG-kompleksit hajoavat retikuloendoteliaalijärjestelmän soluissa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Immunoglobuliinit ovat ihmisen elimistöön normaalisti kuuluvia aineita. Toistuvan altistuksen aiheuttaman toksisuuden sekä alkio-sikiötoksisuuden tutkimukset eivät ole tarkoituksenmukaisia vasta-aineiden induktion ja interferenssin vuoksi. Valmisteen vaikutuksia vastasyntyneiden immuunijärjestelmään ei ole tutkittu.

Koska kliinisessä käytössä ei ole saatu viitteitä immunoglobuliinien tuumorigeenisistä ja mutageenisistä vaikutuksista, kokeellisia tutkimuksia erityisesti heterologisilla lajeilla ei pidetä tarpeellisina.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Glysiini

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Hepatect -liuokseen ei saa lisätä muita valmisteita, sillä muutos sen elektrolyyttipitoisuudessa tai pH:ssa saattaa johtaa proteiinien saostumiseen tai denaturoitumiseen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä. Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Hepatect on käyttövalmis infuusioneste, liuos. Se toimitetaan injektiopulloissa (tyypin II lasi), joissa on tulppa (bromobutyylä) ja korkki (alumiinia):

Pakkaus sisältää yhden injektiopullon, jossa on 2 ml, 10 ml, 40 ml tai 100 ml liuosta.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Lääkevalmisteen on oltava huoneen- tai kehonlämpöinen ennen käyttöä.

Liuos tulee antaa välittömästi säilytysastian avaamisen jälkeen.

Liuoksen on oltava kirkasta tai hieman opalisoivaa ja väritöntä tai hieman kellertävää.

Älä käytä sameaa liuosta tai liuosta, jossa on hiukkasia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Biotest Pharma GmbH,  
Landsteinerstrasse 5  
63303 Dreieich  
Saksa  
Puh.: (49) 6103 801-0  
Faksi: (49) 6103 801-150  
Sähköposti: [mail@biotest.com](mailto:mail@biotest.com)

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

31579

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

25.08.2014

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

21.06.2018