

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hepatect CP 50 IE/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Humane hepatitis-B-immunoglobuline

Humane proteïnen 50 g/l, waarvan minstens 96% IgG, met een gehalte aan antistoffen tegen het Hepatitis B oppervlakteantigeen (Hbs) van 50 IU/ml

Elke injectieflacon van 2 ml bevat: 100 IE
Elke injectieflacon van 10 ml bevat: 500 IE
Elke injectieflacon van 40 ml bevat: 2000 IE
Elke injectieflacon van 100 ml bevat: 5000 IE

De verdeling van de IgG-subklassen bedraagt (waarden bij benadering):

IgG1: 59%
IgG2: 35%
IgG3: 3%
IgG4: 3%

Het maximale IgA-gehalte is 2.000 microgram/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

De oplossing is helder tot licht opaalachtig en kleurloos tot lichtgeel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Preventie van hepatitis B virus herinfectie na een levertransplantatie in geval van hepatitis B geïnduceerd leverfalen.

Immunoprofylaxe van hepatitis B

- In geval van accidentele blootstelling van niet-geïmmuniseerde personen (met inbegrip van personen waarvan de vaccinatiestatus onvolledig of niet bekend is).
- Bij hemodialysepatiënten totdat de vaccinatie effectief is gebleken.
- Bij pasgeborenen van moeders die draagster zijn van het hepatitis B virus.
- Bij personen die na vaccinatie geen immunorespons vertonen (geen meetbare hepatitis B antilichamen) en voor wie een continue preventie een noodzaak is door een voortdurend bestaand hepatitis B besmettingsrisico.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Preventie van hepatitis B virus herinfectie na een levertransplantatie in geval van hepatitis B geïnduceerd leverfalen:

Bij volwassenen:

10.000 IE toedienen op de dag van de transplantatie en daarna dagelijks 2.000-10.000 IE (40-200 ml) toedienen gedurende 7 dagen, en zoals nodig om een serumspiegel van 100-150 IE/l bij HBV-DNA negatieve patiënten en boven 500 IE/l bij HBV-DNA positieve patiënten te handhaven.

Bij kinderen:

De dosering dient aangepast te worden in functie van het lichaamsoppervlak, met als regel 10.000 IE/1,73 m².

Immunoprofylaxe van hepatitis B:

- Preventie van hepatitis B in geval van accidentele blootstelling van niet geïmmuniseerde personen: Minstens 500 IE (10 ml), afhankelijk van de intensiteit van de blootstelling, zo snel als mogelijk na de blootstelling en bij voorkeur binnen 24-72 uur.

- Immunoprofylaxe bij hepatitis B patiënten die hemodialyse ondergaan: 8-12 IE (0,16-0,24 ml) per kg met een maximum van 500 IE (10 ml), om de 2 maanden totdat seroconversie volgend op de vaccinatie optreed.

- Preventie van hepatitis B bij pasgeborenen van moeders die draagster zijn van het hepatitis B virus, meteen na de geboorte of zo snel als mogelijk na de geboorte: 30-100 IE (0,6-2 ml) per kg. Toediening kan herhaald worden totdat de actieve vorming van antistoffen volgend op de vaccinatie optreed.

In al deze gevallen wordt vaccinatie tegen het hepatitis B virus ten stelligste aangeraden. De eerste vaccindosis kan op dezelfde dag als humaan hepatitis B immunoglobuline toegediend worden, doch op een andere injectieplaats.

Bij personen die na vaccinatie geen immuunrespons vertonen (geen aantoonbare hepatitis B antilichamen), en voor wie continue preventie een noodzaak is, kan een dosis van 500 IE (10 ml) voor volwassenen en 8 IE (0,16 ml)/kg voor kinderen, met toediening om de twee maanden, in overweging genomen worden; 10 mIE/ml wordt als minimum beschermende serumspiegel beschouwd.

Wijze van toediening

Hepatect CP wordt intraveneus toegediend met een initiële snelheid van 0,1 ml/kg/uur gedurende 10 minuten. Indien goed verdragen, kan de infuussnelheid geleidelijk worden verhoogd tot een maximum van 1 ml/kg/uur.

Klinische ervaring bij pasgeborenen van moeders die draagster zijn van het hepatitis-B virus toont aan dat intraveneus toegediend Hepatect CP, met een infuussnelheid van 2 ml in een tijdspanne van 5 tot 15 minuten, goed verdragen wordt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor humane immunoglobuline.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Trombo-embolische complicaties zijn geassocieerd geweest met de toediening van normale IVIGs. Daarom is enige voorzichtigheid geboden bij patiënten met risico factoren voor trombose.

De anti-HBs-serumspiegel dient regelmatig bij patiënten gecontroleerd te worden.

Bepaalde ernstige bijwerkingen kunnen verband houden met de snelheid van infusie. De infuussnelheid, die wordt aanbevolen onder "4.2 Dosering en wijze van toediening", moet strikt worden gevolgd. De patiënten moeten gedurende de hele infusieperiode van dichtbij worden gevolgd en geobserveerd op eventuele symptomen.

Bepaalde bijwerkingen treden vaker op

- bij een hoge infuussnelheid,
- bij patiënten met hypo- of agammaglobulinemie met of zonder IgA-deficiëntie,

Overgevoeligheid

Echte overgevoeligheidsreacties zijn zeldzaam.

Hepatect CP bevat een kleine hoeveelheid IgA. Personen met een IgA deficiëntie kunnen IgA antilichamen ontwikkelen en kunnen aldus anafylactische reacties hebben na toediening van bloedcomponenten die IgA bevatten. De arts moet dus steeds het voordeel van een behandeling met Hepatect CP afwegen ten opzichte van het potentieel risico op overgevoeligheidsreacties.

Zelden veroorzaakt humaan hepatitis B immunoglobuline een bloeddrukval met anafylactische reactie, zelfs bij patiënten die een vorige behandeling met immunoglobuline goed hebben verdragen.

Bij een vermoeden van allergische of mogelijks anafylactische reacties moet de toediening onmiddellijk stopgezet worden. In geval van shock, moeten de voorgeschreven medische normen voor shockbehandeling in acht worden genomen.

Interferentie met serologische tests

Na injectie van immunoglobuline kan de tijdelijke stijging van de verschillende passief overgedragen antistoffen in het bloed van de patiënt resulteren in misleidende positieve resultaten bij serologisch onderzoek.

De passieve overdracht van antistoffen tegen erythrocytaire antigenen zoals A, B en D kan sommige serologische testen op antistoffen tegen rode bloedcellen verstoren, bijvoorbeeld de directe antiglobulinetest (DAT, directe Coombs-test).

Overdraagbare agentia

Standaardmaatregelen om infecties door gebruik van medische producten gemaakt van humaan bloed of plasma te voorkomen zijn selectie van donoren, screening van individuele donaties en plasmapools op specifieke merkers van infectie en doeltreffende fabricage stappen om virussen te inactiveren/verwijderen. Toch kan het risico van transmissie van besmettelijke ziektekiemen niet volledig worden uitgesloten bij toediening van medische producten, die vervaardigd zijn van humaan bloed of plasma. Dat geldt ook voor onbekende of nieuwe virussen en andere pathogenen.

De genomen maatregelen zijn doeltreffend voor virussen met een enveloppe zoals humaan immuundeficiëntievirus (HIV), hepatitis B-virus (HBV) en hepatitis C-virus (HCV). De genomen maatregelen hebben mogelijk maar een beperkt effect op virussen zonder enveloppe zoals het hepatitis A-virus (HAV) en parvovirus B19.

Wat betreft het risico van transmissie van hepatitis A en parvovirus B19 met immunoglobulines, is de klinische ervaring geruststellend. Ook wordt aangenomen dat het antistofgehalte een belangrijke bijdrage levert aan de virale veiligheid.

Bij toediening van Hepatect CP aan een patiënt wordt sterk aanbevolen telkens de naam en het lotnummer van het product te noteren om een link te kunnen leggen tussen de patiënt en het lot.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vaccins op basis van levende afgezwakte virussen

Toediening van immunoglobulines kan interfereren met de ontwikkeling van de immunrespons op vaccins op basis van levende afgezwakte virussen zoals rode hond, bof, mazelen en waterpokken gedurende een periode tot 3 maanden. Na toediening van dit product moet men 3 maanden wachten alvorens te vaccineren met vaccins op basis van van levende verzwakte virussen.

Humaan hepatitis B immunoglobuline moet 3 tot 4 weken na vaccinatie met een vaccin op basis van levende afgezwakte virussen toegediend worden; indien toediening toch binnen 3 tot 4 weken na vaccinatie gewenst is, dient een hervaccinatie voorzien te worden 3 maanden na de toediening van humaan hepatitis B immunoglobuline.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van dit geneesmiddel bij gebruik tijdens de zwangerschap werd niet onderzocht in gecontroleerde klinische studies. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer het gegeven wordt aan zwangere vrouwen en moeders die borstvoeding geven. Het is aangetoond dat intraveneuze immunoglobuline G-producten de placenta passeren, in toenemende mate tijdens het derde trimester. De klinische ervaring met immunoglobulines wijst erop dat deze vermoedelijk geen schadelijke effecten hebben op het verloop van de zwangerschap noch op de foetus of de pasgeborene.

Borstvoeding

Immunoglobulines worden uitgescheiden in de moedermelk en kunnen de pasgeborene mee helpen te beschermen tegen pathogenen die via de slijmvliezen binnendringen.

Vruchtbaarheid

Klinische ervaring met immunoglobulines suggereert dat er geen schadelijke effecten op de vruchtbaarheid te verwachten zijn.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

De rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, kunnen gehinderd worden door enkele bijwerkingen die bij intraveneuze immunoglobulines kunnen voorkomen. Patiënten die bijwerkingen ervaren tijdens de behandeling, moeten wachten tot die zijn verdwenen voordat ze een voertuig gaan besturen of machines gaan gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meeste bijwerkingen waren licht tot matig van aard. In geïsoleerde gevallen kunnen humane normale immunoglobulines een anafylactische shock veroorzaken.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen:

De onderstaande tabel is opgesteld volgens de MedDRA-classificatie voor systeem/orgaanklasse (SOC en voorkeurstermen). De frequenties zijn beoordeeld overeenkomstig de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De volgende bijwerkingen zijn verzameld uit klinische onderzoeken en postmarketingmeldingen:

<i>MedDRA Standaard Systeem/Orgaanklassen</i>	<i>Bijwerking</i>	<i>Frequentie</i>
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid Anafylactische shock	Zelden Zeer zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zelden
Hartaandoeningen	Tachycardie	Zelden
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Zelden
Maagdarmsstelselaandoeningen	Nausea, braken	Zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huidreactie, erythema, jeuk, pruritus	Zelden
Skeletspierstelsel en bindweefselstoornissen	Artralgie	Zeer zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koorts, malaise, rillingen	Zelden

Bij preventieve transplantaat herinfectietherapie kunnen zeer zelden intolerantie reacties voorkomen. Deze kunnen te wijten zijn aan een verhoogd interval tussen toedieningen.

Bijwerkingen die bij bereidingen van andere humane immunoglobulines werden waargenomen: bij humane normale immunoglobulines kunnen soms bijwerkingen optreden zoals rillingen, hoofdpijn, duizeligheid, koorts, braken, allergische reacties, misselijkheid, artralgie, lage bloeddruk en matige pijn in de onderrug.

Humane normale immunoglobulines kunnen in zeldzame gevallen een plotselinge daling van de bloeddruk veroorzaken en, in geïsoleerde gevallen, anafylactische shock, zelfs als de patiënt bij eerdere toediening niet overgevoelig was.

Gevalen van reversibele aseptische meningitis en zeldzame gevallen van tijdelijke huidreacties werden waargenomen met humane normale immunoglobuline. Reversibele hemolytische reacties werden waargenomen bij patiënten, vooral bij diegenen met bloedgroep A, B en AB. Na een IVIg-behandeling in een hoge dosis kan hemolytische anemie ontstaan waarvoor transfusie is vereist.

Stijging van serumcreatinine en/of acuut nierfalen werden waargenomen.

Zeer zelden: trombo-embolische reacties zoals myocardinfarct, beroerte, longembolie, diepe veneuze tromboses.

Zie rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik” voor veiligheidsinformatie betreffende overdraagbare agentia.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

De gevolgen van overdosis zijn niet bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: immuunsera en immunoglobulines / specifieke immunoglobulines / Hepatitis B immunoglobuline, ATC-code: J06BB04

Humaan hepatitis B immunoglobuline bevat hoofdzakelijk immunoglobuline G (IgG) met een specifiek hoog gehalte aan antistoffen tegen het hepatitis B virus oppervlakteantigeen (HBs).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De biologische beschikbaarheid van humaan hepatitis-B-immunoglobuline is na intraveneuze toediening onmiddellijk en volledig. IgG wordt betrekkelijk snel verdeeld tussen plasma en extravasculaire vloeistof.

Hepatect CP heeft een halfwaardetijd van ongeveer 22 dagen. De halfwaardetijd kan verschillen van patiënt tot patiënt.

IgG en IgG-complexen worden afgebroken door de cellen van het reticulo-endotheliale systeem.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Immunoglobulines zijn normale bestanddelen van het menselijk lichaam. Toxiciteitstests met herhaalde doses en studies van de embryonale en foetale toxiciteit zijn onuitvoerbaar gezien de inductie van en de interferentie met antistoffen. De effecten van het product op het immuunsysteem van pasgeboren werden niet onderzocht.

Aangezien de klinische ervaring er niet op wijst dat immunoglobulines kankerverwekkende of mutagene effecten hebben, worden experimentele studies, met name bij heterologe diersoorten, niet nodig geacht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycine

water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

Er mogen geen andere bereidingen worden toegevoegd aan de Hepatect CP-oplossing, aangezien een verandering in elektrolytenconcentratie of pH kan leiden tot neerslag of denaturatie van de eiwitten.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Hepatect CP is een kant-en-klare oplossing voor infusie die wordt geleverd in een (Type II glas) injectieflacon met een (broombutyl) stop en een (aluminium) dop:

Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon met 2 ml, 10 ml, 40 ml of 100 ml oplossing.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het product moet voor gebruik worden opgewarmd tot kamer- of lichaamstemperatuur.

De oplossing moet meteen na openen van de recipiënt worden toegediend.
De oplossing moet helder of licht opalescent zijn en kleurloos tot lichtgeel.
Een troebele oplossing of oplossing met neerslag niet gebruiken.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Biotest Pharma GmbH
Landsteinerstrasse 5
63303 Dreieich
Duitsland
Tel.: (49) 6103 801-0
Fax: (49) 6103 801-150
E-mail: mail@biotest.com

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 27115

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 oktober 2003
Datum van laatste hernieuwing: 12 april 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 3, 4.8, 5.3, 6.2 en 6.6: 17 mei 2018