

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Neohepatect 50 IE/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Humant hepatit B- immunglobulin

Humant protein 50 g/l av vilket minst 96 % är IgG, med ett innehåll av antikroppar mot hepatit B-virusytantigen (HBs) på minst 50 IE/ml.

Varje injektionsflaska à 2 ml innehåller: 100 IE

Varje injektionsflaska à 10 ml innehåller: 500 IE

Varje injektionsflaska à 40 ml innehåller: 2000 IE

Varje injektionsflaska à 100 ml innehåller: 5000 IE

Distribution av IgG-subklasser (ungefärliga värden):

IgG1: 59%

IgG2: 35%

IgG3: 3%

IgG4: 3%

Maximalt Ig A-innehåll är 2000 mikrogram/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

Lösningen är klar eller lätt opalskimrande och färglös till ljusgul.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Förebyggande av återinfektion med hepatit B-virus efter levertransplantation på grund av hepatit B-inducerad leversvikt.

Immunprofylax mot hepatit B

- Vid oavsiktlig exponering hos icke-immuniserade personer (inklusive personer vars vaccinationsstatus är ofullständig eller okänd).

- Hos patienter som genomgår hemodialys, tills vaccination har blivit effektiv.

- Hos nyfödda vars mödrar är bärare av hepatit B-virus.

- Hos personer som inte visade något immunsvär (ej mätbara antikroppar mot hepatit B) efter vaccination och hos vilka en kontinuerlig prevention är nödvändig på grund av fortsatt risk för smitta med hepatit B.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Förebyggande av återinfektion med hepatit B efter levertransplantation på grund av hepatit B-inducerad leversvikt

Till vuxna:

10 000 IE samma dag som transplantationen, perioperativt och därefter 2 000–10 000 IE (40–200 ml)/dag i 7 dagar, och vid behov för att bibehålla antikropps nivåer över 100–150 IE/l hos HBV-DNA-negativa patienter och över 500 IE/l hos HBV-DNA-positiva patienter.

Till barn:

Doseringen ska justeras efter kroppsytan, baserat på 10 000 IE/1,73 m².

Immunprofylax av hepatit B:

- Förebyggande av hepatit B i händelse av oavsiktlig exponering hos icke-immuniserade patienter: Minst 500 IE (10 ml), beroende på exponeringens intensitet, så snart som möjligt efter exponering, och helst inom 24–72 timmar.

- Immunprofylax av hepatit B hos patienter som står på hemodialys: 8–12 IE (0,16–0,24 ml)/kg och maximalt 500 IE (10 ml), varannan månad tills serokonversion inträffar efter vaccination.

- Förebyggande av hepatit B hos nyfödda vars mödrar är bärare av hepatit B-virus, vid födseln eller så snart som möjligt efter födseln: 30–100 IE (0,6–2 ml)/kg. Administreringen av hepatit B immunglobulin kan upprepas tills serokonversion inträffar efter vaccination.

I alla dessa situationer rekommenderas starkt vaccination mot hepatit B-virus. Den första vaccindosen kan injiceras samma dag som humant hepatit B immunglobulin, men på olika ställen.

Hos patienter som inte uppvisade ett immunsvär (inga mätbara antikroppar mot hepatit B) efter vaccination, och hos vilka kontinuerlig prevention är nödvändig, kan administrering av 500 IE (10 ml) till vuxna och 8 IE (0,16 ml)/kg till barn varannan månad övervägas. En minsta skyddande antikropstiter anses vara 10 mIE/ml.

Nedsatt leverfunktion

Det saknas data för att dosjustering krävs.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering om det inte är kliniskt berättigat, se avsnitt 4.4.

Äldre

Ingen dosjustering om det inte är kliniskt berättigat, se avsnitt 4.4.

Administreringssätt

Intravenös användning

Neohepatect ska ges som intravenös infusion vid en initial hastighet på 0,1 ml/kg/timme i 10 minuter. Se avsnitt 4.4. Vid biverkningar måste antingen administreringshastigheten minskas eller infusionen

avbrytas. Om det tolereras väl kan administreringshastigheten successivt ökas till maximalt 1 ml/kg/timme.

Klinisk erfarenhet hos nyfödda vars mödrar är bärare av hepatit B-virus har visat att Neohepatect administrerat intravenöst, med en infusionshastighet på 2 ml mellan 5 till 15 minuter, tolererades väl.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot humana immunglobuliner.
Patienter med selektiv IgA-brist som utvecklat antikroppar mot IgA, eftersom administrering av ett läkemedel som innehåller IgA kan leda till anafylaxi.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att öka spårbarheten av biologiska läkemedel ska namn och satsnummer på det administrerade läkemedlet anges tydligt.

Försiktighet

Övervakning av anti-HB-antikropps-nivå:

Patienterna ska regelbundet kontrolleras för anti-HB-antikroppar i serum. Doseringen ska justeras för att bibehålla den terapeutiska antikropps-nivån och undvika underdosering (se avsnitt 4.2).

Eventuella komplikationer kan ofta förhindras genom att säkerställa att patienterna:

- inte är känsliga mot humana immunglobuliner genom att initialt injicera Neohepatect långsamt (0,1 ml/kg/tim)
- övervakas noggrant för eventuella symtom under infusionsperioden. Särskilt patienter som inte tidigare behandlats med humana immunglobulinprodukter, patienter som bytt från andra immunglobuliner eller patienter hos vilka det har gått lång tid sedan den senaste infusionen. Dessa patienter ska övervakas på sjukhuset under den första infusionen samt under den första timmen därefter, för att upptäcka eventuella tecken på biverkningar. Alla andra patienter ska observeras i minst 20 minuter efter administreringen.

Särskilt vid användning av höga doser kräver administrering av intravenöst humant immunglobulin:

- adekvat vätsketillförsel innan infusion av humana immunglobuliner startarövervakning av urinmängd
- övervakning av serumkreatininnivåer
- undvikande av samtidig administrering av loopdiuretika (se avsnitt 4.5)

Vid biverkningar måste antingen administreringshastigheten minskas eller infusionen avbrytas. Vilken behandling som krävs beror på biverkningens typ och svårighetsgrad.

Infusionsreaktion

Vissa reaktioner (t.ex. huvudvärk, rodnad, frossa, myalgi, rossling, takykardi, ländryggssmärta, illamående och hypotoni) kan ha samband med infusionshastigheten. Den rekommenderade infusionshastighet som anges i avsnitt 4.2 Administreringssätt, måste följas noggrant. Patienterna måste övervakas noggrant för eventuella symtom under hela infusionsperioden.

Reaktioner kan förekomma mer ofta

- vid höga infusionshastigheter
- hos patienter med hypo- eller agammaglobulinemi med eller utan IgA-brist
- hos patienter som får humana immunglobuliner för första gången eller, i sällsynta fall, när den humana immunglobulinprodukten bytts ut eller när det gått lång tid sedan den senaste infusionen

- hos patienter med en obehandlad infektion eller underliggande kronisk inflammation.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner är sällsynta.

Neohepatect innehåller en liten mängd IgA. Personer med IgA-brist löper risk att utveckla IgA-antikroppar och kan drabbas av anafylaktiska reaktioner efter administrering av blodkomponenter som innehåller IgA. Läkaren måste därför väga fördelarna av behandling med Neohepatect mot den eventuella risken för överkänslighetsreaktioner.

I sällsynta fall kan humant hepatit B immunglobulin framkalla ett blodtrycksfall med anafylaktisk reaktion, även hos patienter som tidigare har tolererat behandling med immunglobulin.

Misstanke om allergiska eller anafylaktiska reaktioner kräver att injektionen avbryts omedelbart. Vid chock ska medicinsk standardbehandling mot chock sättas in.

Påverkan på serologiska tester

Efter administrering av immunglobulin kan den övergående ökningen av de olika passivt överförda antikropparna i patientens blod leda till missvisande positiva resultat vid serologiska tester.

Passiv överföring av antikroppar till erytrocytantigener, t.ex. A, B, D kan påverka vissa serologiska tester för antikroppar mot röda blodkroppar, t.ex. direkt antiglobulintest (DAT, direkt Coombs test).

Överförbara agens

Standardåtgärder för att förhindra att infektioner överförs vid användning av läkemedel tillverkade av humant blod eller human plasma inkluderar urval av blodgivare, screening av enskilda donationer och plasmapooler efter specifika infektionsmarkörer samt att använda effektiva tillverkningssteg för inaktivering/eliminering av virus. Trots detta kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas vid administrering av läkemedel tillverkade av humant blod eller human plasma. Detta gäller även hittills okända eller nya virus och andra patogener.

De åtgärder som vidtagits anses vara effektiva mot höljeförsedda virus som humant immunbristvirus (HIV), hepatit B-virus (HBV) och hepatit C-virus (HCV). De vidtagna åtgärderna kan ha begränsat värde mot nakna virus som hepatit A-virus (HAV) och parvovirus B19.

Det finns betryggande klinisk erfarenhet om att hepatit A eller parvovirus B19 ej överförs med immunglobuliner, och innehållet av antikroppar antas också utgöra ett viktigt bidrag till virussäkerheten.

Följande biverkningar har associerats med användning av humant normalt immunglobulin för intravenös administrering (IVIg):

Tromboemboli

Det finns kliniska belägg för ett samband mellan IVIg-administrering och tromboemboliska händelser t.ex. hjärtinfarkt, cerebrovaskulär händelse (inklusive slaganfall), lungemboli och djup ventrombos, vilka antas vara relaterade till en relativ ökning av blodviskositet genom det höga inflödet av immunglobulin hos riskpatienter. Försiktighet bör iakttas vid förskrivning och infusion av IVIg hos överviktiga patienter och patienter med preexisterande riskfaktorer för trombotiska händelser (t.ex. hög ålder, hypertoni, diabetes mellitus och kärlsjukdom eller trombotiska episoder i anamnesen, patienter med förvärvad eller ärftlig trombofili, patienter med långvarig immobilisering, svårt hypovolemiska patienter, patienter med sjukdomar som ökar blodets viskositet).

Hos patienter som löper risk att drabbas av tromboemboliska biverkningar ska IVIg-produkter administreras med minsta möjliga infusionshastighet och dos.

Akut njursvikt

Fall av akut njursvikt har rapporterats hos patienter som får IVIg-terapi. I de flesta fall har riskfaktorer identifierats, t.ex. preexisterande njursvikt, diabetes mellitus, hypovolemi, övervikt, samtidig behandling med nefrotoxiska läkemedel eller ålder över 65 år.

Njurparametrar ska bedömas före infusion av IVIg, särskilt hos patienter som bedöms ha en eventuellt ökad risk att utveckla akut njursvikt, och därefter med lämpliga intervall. Hos patienter som löper risk att drabbas av akut njursvikt ska IVIg-produkter administreras med lägsta möjliga infusionshastighet och dos.

Vid nedsatt njurfunktion ska utsättande av IVIg övervägas.

Rapporter om nedsatt njurfunktion och akut njursvikt har förknippats med användningen av många av de registrerade IVIg-produkter som innehåller olika hjälpämnen som sackaros, glukos och maltos, men de som innehåller sackaros som stabilisator stod för en oproportionerlig del av det totala antalet. Hos riskpatienter kan man överväga att använda humana immunglobulinprodukter som inte innehåller dessa hjälpämnen. Neohepatect innehåller inte sackaros, maltos eller glukos.

Aseptiskt meningitsyndrom (AMS)

Aseptiskt meningitsyndrom (AMS) har rapporterats förekomma i samband med IVIg-behandling. Syndromet börjar vanligen inom några timmar till två dagar efter IVIg-behandling. Studier av cerebrospinalvätska uppvisar ofta positiva resultat med pleocytos med upp till flera tusen blodkroppar per mm³, övervägande från den granulocytiska serien, och förhöjda proteinnivåer med upp till flera hundra mg/dl.

AMS kan förekomma oftare i samband med högdosbehandling med IVIg (2 g/kg).

Patienter som uppvisar sådana tecken och symtom ska genomgå en noggrann neurologisk undersökning, inklusive CSF-studier, för att utesluta andra orsaker till meningit.

Utsättning av IVIg-behandling har resulterat i remission av AMS inom loppet av några dagar utan följsymtom.

Hemolytisk anemi

IVIg-produkter kan innehålla blodgruppsantikroppar som kan verka som hemolysiner och inducera immunglobulinbeläggning av erythrocyter *in vivo*, vilket orsakar en positiv direkt antiglobulinreaktion (Coombs test) och i sällsynta fall hemolys. Hemolytisk anemi kan utvecklas efter IVIg-behandling på grund av förbättrad sekvestrering av röda blodkroppar (RBC). IVIg-mottagare ska övervakas för kliniska tecken och symtom på hemolys (se avsnitt 4.8).

Neutropeni/leukopeni

En övergående minskning av neutrofilantal och/eller episoder av neutropeni, ibland svåra, har rapporterats efter behandling med IVIg-produkter. Detta inträffar vanligtvis inom timmar eller dagar efter IVIg-administrering och försvinner spontant inom 7 till 14 dagar.

Transfusionsrelaterad akut lungskada (TRALI)

Hos patienter som får IVIg har det förekommit en del rapporter om akut icke-kardiogent lungödem TRALI. TRALI kännetecknas av svår hypoxi, dyspné, takypne, cyanos, feber och hypotoni. Symtom på TRALI utvecklas vanligtvis under eller inom 6 timmar efter en transfusion, ofta inom 1-2 timmar. Därför måste mottagare av IVIg övervakas och IVIg-infusionen måste omedelbart avbrytas vid lungbiverkningar. TRALI är ett potentiellt livshotande tillstånd som kräver omedelbar behandling på intensivvårdsavdelning.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Levande försvagade virusvacciner

Administrering av immunglobulin kan under en period om minst sex veckor och upp till tre månader minska effekten av levande försvagade virusvacciner som röda hund, påssjuka, mässling och vattkoppor. Efter administrering av detta läkemedel bör man vänta tre månader innan vaccination med

levande försvagade virusvacciner utförs. När det gäller mässlingsvaccination kan försämrat anslag kvarstå i upp till ett år. Patienter som får mässlingsvaccin bör därför kontrolleras med avseende på antikroppar.

Loop-diuretika

Undvik samtidig användning av loop-diuretika.

Pediatrisk population

De angivna interaktionerna gäller vuxna och barn.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten för detta läkemedel för användning vid graviditet har inte fastställts i kontrollerade kliniska studier och det ska således bara administreras med försiktighet till gravida och ammande kvinnor. Intravenösa immunglobulin G-produkter har visat sig passera placentabarriären, och i allt större omfattning under den tredje trimestern. Klinisk erfarenhet av immunglobuliner tyder på att inga skadliga effekter förväntas under graviditetsförloppet, eller på fostret och det nyfödda barnet.

Amning

Immunglobuliner utsöndras i bröstmjolk. Inga negativa effekter på det ammade nyfödda barnet/spädbarnet förväntas.

Fertilitet

Klinisk erfarenhet med immunglobuliner tyder på att inga skadliga effekter förväntas på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Neohepatect har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som upplever biverkningar under behandlingen bör vänta tills dessa avklingat innan de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar orsakade av humana normala immunglobuliner (i fallande frekvens) omfattar (se även avsnitt 4.4):

- frossa, huvudvärk, yrsel, feber, kräkningar, allergiska reaktioner, illamående, artralgi, lågt blodtryck och måttlig ländryggsmärta
- reversibla hemolytiska reaktioner, särskilt hos patienter med blodgrupp A, B och AB, och (sällsynta) hemolytisk anemi som kräver transfusion
- (sällsynta) ett plötsligt blodtrycksfall och, i enstaka fall, anafylaktisk chock, även när patienten inte har visat överkänslighet vid tidigare administrering
- (sällsynta) övergående kutana reaktioner (inklusive kutan lupus erythematosus – ingen känd frekvens)
- (mycket sällsynta) tromboemboliska reaktioner såsom hjärtinfarkt, stroke, lungemboli, djup ventrombos
- fall av reversibel aseptisk meningit
- fall av ökad serumkreatininvå och/eller uppkomst av akut njursvikt
- fall av transfusionsrelaterad akut lungskada (TRALI).

Biverkningar i tabellform:

Tabellen som presenteras nedan följer MedDRA-klassificeringen av organsystem och frekvens (SOC och Preferred Term Level). Frekvenserna har bedömts med följande kriterier:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar från kliniska studier:

I fyra kliniska studier identifierades inga biverkningar med Neohepatect.

Biverkningar efter godkännande för försäljning och icke-interventionella studier (ingen känd frekvens – kan inte beräknas från tillgängliga data):

MedDRA standardsystem Organsystem	Biverkningar
Immunsystemet	Anafylaktisk chock, överkänslighet
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel
Hjärtat	Takykardi
Blodkärl	Hypotension
Magtarmkanalen	Illamående
Hud och subkutan vävnad	Hudreaktion, utslag,, klåda
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber, sjukdomskänsla

Information om säkerhet avseende överförbara agens finns i avsnitt 4.4.

Pediatrisk population

Biverkningar hos barn förväntas vara desamma som hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Överdosering av immunglobuliner kan leda till övervätskning och hyperviskositet, särskilt hos riskpatienter, t.ex. äldre patienter eller patienter med nedsatt hjärt- eller njurfunktion (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: immunsera och immunglobuliner/specifika immunglobuliner/
immunglobulin mot hepatit B

ATC-kod: J06BB04

Humant hepatit B-immunglobulin innehåller i huvudsak immunglobulin G (IgG) med ett särskilt högt innehåll av antikroppar mot hepatit B-virusytantigen (HBs).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Biotillgängligheten för humant hepatit B-immunglobulin för intravenös användning är fullständig och omedelbar. IgG distribueras snabbt mellan plasma och extravaskulär vätska. Neohepatect har en halveringstid på cirka 22 dagar. Den halveringstiden kan variera mellan patienter. IgG- och IgG-komplex faller sönder i celler i det retikuloendoteliala systemet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Immunglobuliner är normala beståndsdelar i människokroppen. Toxicitetsstudier vid upprepad dosering samt av embryo-fetal utveckling är inte genomförbara på grund av induktion av och interferens med antikroppar. Effekter av läkemedlet på immunsystemet hos nyfödda har inte undersökts.

Eftersom klinisk erfarenhet inte tyder på tumörogenera eller mutagena effekter av immunglobuliner anses djurstudier, framför allt på heterologa arter, inte vara nödvändiga.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycin
vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel, eller med andra IVIg-produkter.

Inga andra beredningar får tillsättas till Neohepatect lösning eftersom varjeförändring av elektrolytkoncentration eller pH-värde kan leda till fällning eller denaturering av proteinerna.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp vid 2 °C - 8 °C. Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Neohepatect är en bruksfärdig infusionsvätska, lösning som levereras i injektionsflaskor (typ II-glas) med en propp (bromobutyl) och en kork (aluminium):

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska med 2 ml, 10 ml, 40 ml eller 100 ml lösning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Läkemedlet måste ha nått rums- eller kroppstemperatur innan det används.
Lösningen ska administreras omedelbart efter att behållaren öppnats.
Lösningen ska vara klar eller lätt opalskimrande och färglös till ljusgul.
Använd inte lösningar som är grumliga eller innehåller fällning.
Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Biotest Pharma GmbH
Landsteinerstrasse 5
63303 Dreieich
Tyskland
Tel.: (49) 6103 801-0
fax: (49) 6103 801-150
Email: mail@biotest.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

49493

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2013-11-14/2015-04-12

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-09-09