Hepatect CP 50 I.E./ml-Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Hepatitis B Immunglobulin vom Menschen.
50 g/l Plasmaproteine vom Menschen (davon mindestens 96% IgG), mit einem Gehalt an Antikörpern gegen das Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBs) von 50 I.E./ml
Eine Durchstechflasche mit 2 ml enthält: 100 I.E.
Eine Durchstechflasche mit 10 ml enthält: 500 I.E.
Eine Durchstechflasche mit 40 ml enthält: 2.000 I.E.
Eine Durchstechflasche mit 100 ml enthält: 5.000 I.E.

Verteilung der IgG-Subklassen:
IgG1: 59%
IgG2: 35%
IgG3: 3%
IgG4: 3%
Der IgA-Gehalt beträgt maximal 2000 Mikrogramm/ml.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Infusionslösung.
Die Lösung ist klar oder leicht opaleszent.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Prävention einer Hepatitis-B-Reinfektion nach einer Lebertransplantation, aufgrund eines Hepatitis-B-bedingten Leberversagens.

Immunprophylaxe der Hepatitis B

- nach versehentlicher Exposition von nicht-immunisierten Personen (einschließlich von Personen mit unvollständigem Impfschutz oder unbekanntem Impfstatus),
- bei Hämodialysepatienten bis zum Eintritt des Impfschutzes,
- bei Neugeborenen von mit dem Hepatitis-B-Virus infizierten Müttern,
- bei Personen, die nach der Impfung keine Immunantwort gezeigt haben (kein messbarer Hepatitis-B-Antikörpertiter) und bei denen aufgrund eines anhaltenden Hepatitis-B-Infektionsrisikos weiterhin eine Prävention erforderlich ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Prävention einer Hepatitis-B-Reinfektion nach einer Lebertransplantation, aufgrund eines Hepatitis-B-bedingten Leberversagens:

Bei Erwachsenen:

10.000 I.E. am Tag der Operation, postoperativ 2.000 bis 10.000 I.E. (40 – 200 ml) täglich über 7 Tage sowie nach Bedarf zur Aufrechterhaltung eines Antikörperspiegels über 100 bis 150 I.E./l bei HBV-DNA-negativen Patienten und über 500 I.E./l bei HBV-DNA-positiven Patienten.

Bei Kindern:

Die Anpassung der Dosierung erfolgt nach der Körperoberfläche auf der Basis von 10.000 I.E./1,73 m^2.

Immunprophylaxe der Hepatitis B:

- ***Hepatitis-B-Prophylaxe nach versehentlicher Exposition von nicht-immunisierten Personen:***
  In Abhängigkeit von der Intensität der Exposition werden mindestens 500 I.E. (10 ml) verabreicht; die Applikation soll so rasch wie möglich nach der Exposition erfolgen, nach Möglichkeit innerhalb von 24 – 72 Stunden.
- ***Hepatitis-B-Prophylaxe bei Hämodialysepatienten:***
  8 – 12 I.E. (0,16 – 0,24 ml)/kg, maximal 500 I.E. (10 ml), alle zwei Monate bis zur Serokonversion nach erfolgter Schutzimpfung.
- ***Hepatitis-B -Prophylaxe bei Neugeborenen von mit dem Hepatitis-B -Virus infizierten Müttern:***
  Bei der Geburt bzw. möglichst frühzeitig nach der Geburt werden 30 – 100 I.E. (0,6 – 2 ml)/kg verabreicht. Die Gabe von Hepatitis B Immunglobulinen kann nach erfolgter Schutzimpfung bis zum Eintritt einer Serokonversion wiederholt werden.

In allen diesen Situationen wird eine Hepatitis-B-Schutzimpfung dringend empfohlen. Die erste Impfdosis kann am selben Tag wie Hepatitis B Immunglobulin vom Menschen verabreicht werden, wobei die Injektion an unterschiedlichen Stellen erfolgen muss.
Bei Personen, die nach der Impfung keine Immunantwort gezeigt haben (kein messbarer Hepatitis-B-Antikörpertiter) und bei denen aufgrund eines anhaltenden Hepatitis-B-Infektionsrisikos weiterhin eine Prävention erforderlich ist, kann die Gabe von 500 I.E. (10 ml) bei Erwachsenen und 8 I.E. (0,16 ml)/kg bei Kindern alle 2 Monate in Betracht gezogen werden; als minimaler protektiver Antikörpertiter gilt 10 mIE./ml.

Art der Anwendung

Bei der intravenösen Infusion von Hepatect CP sollte die Initialdosis in den ersten 10 Minuten 0,1 ml/kg Kör-

pergewicht (KG) pro Stunde betragen. Wird das Präparat gut vertragen, kann die Infusionsgeschwindigkeit allmählich auf maximal 1 ml/kg KG pro Stunde erhöht werden.
Klinische Erfahrungen bei Neugeborenen von mit dem Hepatitis B Virus infizierten Müttern haben gezeigt, dass intravenös verabreichtes Hepatect CP bei einer Infusionsrate von 2 ml innerhalb von 5 bis 15 Minuten gut vertragen wurde.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile.
Überempfindlichkeit gegen Immunglobuline vom Menschen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In einigen Fällen wurden thromboembolische Komplikationen mit der Anwendung normaler IVIg in Verbindung gebracht. Aus diesem Grunde ist vor allem bei Patienten mit Thromboserisikofaktoren Vorsicht geboten.
Bei den Patienten sollten die Anti-HBs-Antikörpertiter im Serum regelmäßig untersucht werden.
Bestimmte schwere Nebenwirkungen können im Zusammenhang mit der Infusionsgeschwindigkeit stehen. Die unter Punkt 4.2 "Art der Anwendung" empfohlene Infusionsgeschwindigkeit muss streng eingehalten werden. Die Patienten müssen während der gesamten Dauer der Infusion kontrolliert und auf Symptome unerwünschter Wirkungen beobachtet werden.
Bestimmte Nebenwirkungen können häufiger auftreten:
– bei einer hohen Infusionsgeschwindigkeit,
– bei Patienten mit Hypo- oder Agammaglobulinämie mit oder ohne IgA-Mangel.
Spezifische allergische Reaktionen treten selten auf.
Hepatect CP enthält eine geringe Menge an IgA. Bei Personen mit IgA-Mangel besteht das Risiko einer Bildung von Antikörpern gegen IgA: Bei diesen Personen können nach Verabreichung von IgA-haltigen Blutprodukten anaphylaktische Reaktionen auftreten. Der Arzt muss daher die Vorteile einer Behandlung mit Hepatect CP gegen das potentielle Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen abwägen.
Selten kann es nach Verabreichung von menschlichen Hepatitis-B-Immunglobulinen zu Blutdruckabfall und zu einer anaphylaktischen Reaktion kommen, selbst bei Patienten, die bei früheren Immunglobulingaben keine Überempfindlichkeitsreaktionen gezeigt haben.
Bei Verdacht auf eine allergische oder anaphylaktische Reaktion muss die Injektion sofort abgebrochen werden. Bei einem Schock sind die aktuellen medizinischen Standardmaßnahmen für eine Schockbehandlung anzuwenden.
Auswirkungen auf serologische Untersuchungen
Nach Injektion von Immunglobulinen kann der vorübergehende Anstieg verschiedener passiv übertragener Antikörper im Blut des Patienten zu irreführenden positiven Ergebnissen serologischer Tests führen.
Die passive Übertragung von Antikörpern gegen Erythrozytenantigene, z. B. A, B und D, kann einige serologische Tests auf Erythrozyten-Antikörper verfälschen, beispielsweise den direkten Antiglobulintest (DAT, direkter Coombs-Test).
Übertragbare Erreger
Standardmaßnahmen zur Verhütung von Infektionen durch die Verabreichung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt wurden, beinhalten Spenderauswahl, Testung einzelner Spenden und Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker und Einführung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Eliminierung von Viren. Dennoch kann die Möglichkeit der Übertragung von Erregern bei der Verabreichung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt worden sind, nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies trifft auch für bisher unbekannte oder neu auftretende Viren oder Erreger zu.
Die ergriffenen Maßnahmen werden als wirksam gegenüber umhüllten Viren wie dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV), dem Hepatitis-B-Virus (HBV) und dem Hepatitis-C-Virus (HCV) angesehen. Die Viruseliminierung/ -inaktivierung ist möglicherweise bei nicht umhüllten Viren wie HAV und/oder Parvovirus B19 von begrenztem Wert.
Die klinische Erfahrung hat bestätigt, dass Hepatitis-A-Viren oder Parvoviren B19 nicht durch Immunglobuline übertragen werden, weiterhin wird angenommen, dass der Gehalt an Antikörpern einen wichtigen Beitrag zur Virussicherheit leistet.
Es wird dringend empfohlen, bei jeder Behandlung eines Patienten mit Hepatect CP Name und Chargennummer des Produktes zu dokumentieren, um einen Zusammenhang zwischen Patient und Produktcharge herzustellen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Attenuierte Lebendimpfstoffe:
Die Gabe von Immunglobulin kann für eine Dauer von bis zu 3 Monaten die Wirksamkeit von abgeschwächten Lebendimpfstoffen wie Masern-, Röteln-, Mumps- und Windpockenimpfstoffen beeinträchtigen. Nach der Gabe dieses Präparates ist vor der Verabreichung von attenuierten Lebendimpfstoffen eine Wartezeit von 3 Monaten einzuhalten.
Im Anschluss an die Gabe eines attenuierten Lebendimpfstoffs darf Hepatitis B Immunglobulin vom Men-

schen erst drei bis vier Wochen nach erfolgter Impfung verabreicht werden. Falls es unbedingt erforderlich ist, menschliches Hepatitis B Immunglobulin innerhalb von drei bis vier Wochen nach der Impfung zu verabreichen, muss die Applikation des attenuierten Lebendimpfstoffs drei Monate nach Gabe des menschlichen Hepatitis B Immunglobulins wiederholt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine kontrollierten klinischen Studien zur Sicherheit einer Anwendung dieses Arzneimittels in der Schwangerschaft vor, darum darf es schwangeren und stillenden Frauen nur mit Vorsicht verabreicht werden. Intravenös verabreichtes Immunglobulin G überwindet nachweislich die Plazentaschranke, in zunehmendem Maße im dritten Trimenon. Die klinische Erfahrung mit Immunglobulinen lässt erkennen, dass keine schädigende Wirkung auf den Verlauf der Schwangerschaft, den Fötus oder das Neugeborene zu erwarten ist.

Stillzeit

Immunglobuline gehen in die Muttermilch über und können zum Schutz des Neugeborenen vor Krankheitserregern beitragen, die über die Schleimhäute eindringen.

Fertilität

Die klinische Erfahrung mit Immunglobulinen lässt erkennen, dass keine schädigende Wirkung auf die Fertilität zu erwarten ist.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Fähigkeit, ein Fahrzeug zu steuern oder Maschinen zu bedienen, kann durch einige mit intravenös verabreichten Immunglobulinen verbundene Nebenwirkungen beeinträchtigt sein. Patienten, bei denen unter der Behandlung Nebenwirkungen auftreten, sollten abwarten, bis diese abgeklungen sind, bevor sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zur Häufigkeit von Nebenwirkungen liegen bislang keine robusten Daten aus klinischen Studien vor. Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit folgenden Häufigkeiten gemeldet: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100 bis ≤1/10); gelegentlich (≥1/1.000 bis ≤1/100); selten (≥1/10.000 bis ≤1/1.000); sehr selten (≤1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA Standard System Organklasse	***Nebenwirkungen***	***Häufigkeit***
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Selten
	anaphylaktischer Schock	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Selten
Herzerkrankungen	Tachykardie	Selten
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautreaktion, Erythem, Juckreiz	Selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie	Sehr selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Unwohlsein, Schüttelfrost	Selten

Sehr seltene Fälle von Unverträglichkeitsreaktionen, die im Laufe von Präventivtherapien zur Prophylaxe von Lebertransplantat-Reinfektionen aufgetreten sind, sind wahrscheinlich auf Verlängerungen der Dosierungsintervalle zurückzuführen.

Während der Verabreichung von normalem Immunglobulin vom Menschen wurden Fälle von reversibler Meningitis, reversibler hämolytischer Anämie/Hämolyse, erhöhtem Serum-Kreatininspiegel und/oder akutem Nierenversagen beobachtet. Thromboembolische Ereignisse wurden bei älteren Patienten, Patienten mit Anzeichen zerebraler oder Herzischämie, übergewichtigen Patienten sowie Patienten mit schwerer Hypovolämie beschrieben.

Weitere Informationen einschließlich von Hinweisen zur Sicherheit im Hinblick auf übertragbare Krankheitserreger: siehe Abschnitt 4.4.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Die Folgen einer Überdosierung sind bislang nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsera und Immunglobuline

– Hepatitis B Immunglobulin ATC-Code: J06BB04

Hepatitis B Immunglobulin vom Menschen enthält hauptsächlich Immunglobulin G (IgG) mit einem hohen Anteil an Antikörpern gegen das Hepatitis B Virus Oberflächenantigen (HBs).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Hepatitis B Immunglobulin vom Menschen zur intravenösen Verabreichung ist unmittelbar und vollständig bioverfügbar. IgG wird rasch zwischen dem Plasma und der extravaskulären Flüssigkeit verteilt. Hepatect CP hat eine Halbwertszeit von ca. 22 Tagen. Diese Halbwertszeit kann von Patient zu Patient unterschiedlich sein.

IgG und IgG-Komplexe werden in den Zellen des retikulo-endothelialen Systems abgebaut.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Immunglobuline sind normale Bestandteile des menschlichen Körpers. Die Bestimmung der akuten Toxizität bei Tieren hat keine Relevanz, da höhere Dosen zu Kreislaufüberlastung führen. Studien zur chronischen Toxizität und zur embryo-foetalen Toxizität sind aufgrund der Induktion von und Interferenz mit Antikörpern nicht durchführbar. Wirkungen des Produktes auf das Immunsystem von Neugeborenen wurden nicht untersucht.

Klinische Erfahrungen haben keine Hinweise auf tumorigene und mutagene Effekte ergeben. Experimentelle Untersuchungen am Tier werden nicht als notwendig erachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycin, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es dürfen keine anderen Präparate in die Hepatect CP Lösung gegeben werden, da eine Änderung der Elektrolytkonzentration oder des pH-Wertes zu einer Ausfällung oder Denaturierung der Proteine führen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nach Ablauf des auf dem Etikett angegebenen Verfalldatums soll das Präparat nicht mehr angewendet werden.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8 °C). Nicht einfrieren.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nach Öffnen des Behälters soll die Lösung sofort verabreicht werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Hepatect CP ist eine gebrauchsfertige Infusionslösung und wird in Glasdurchstechflaschen (Typ-II-Glas) mit Gummistopfen (Brombutyl) und Kappe (Aluminium) bereitgestellt:

Durchstechflasche zu 100 I.E. in 2 ml Lösung
Durchstechflasche zu 500 I.E. in 10 ml Lösung
Durchstechflasche zu 2000 I.E. in 40 ml Lösung
Durchstechflasche zu 5000 I.E. in 100 ml Lösung

Eine Packung enthält eine Durchstechflasche. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Präparat muss vor der Anwendung auf Raum- oder Körpertemperatur gebracht werden.

Die Lösung muss klar oder leicht opaleszent sein. Keine Lösungen verwenden, die trübe sind oder einen Bodensatz aufweisen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

Biotest Pharma GmbH
Landsteinerstraße 5
63303 Dreieich
Deutschland

8. Zulassungsnummer

2–00288

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

8. April 2003 / 12. April 2005

10. Stand der Information

Dezember 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.