

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hepatect 50 UI/ml solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Inmunoglobulina humana antihepatitis B.

Proteína humana, 50 g/l, de la cual por lo menos el 96 % es IgG, con un contenido de anticuerpos frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBs) de 50 UI/ml.

Cada vial de 2 ml contiene: 100 UI

Cada vial de 10 ml contiene: 500 UI

Cada vial de 40 ml contiene: 2000 UI

Cada vial de 100 ml contiene: 5000 UI

Distribución de subclases de IgG (valores aproximados):

IgG1: 59 %

IgG2: 35 %

IgG3: 3 %

IgG4: 3 %

El contenido máximo de IgA es 2.000 microgramos /ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

La solución es transparente o ligeramente opalescente y de incolora a amarilla pálida.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Prevención de la reinfección por virus de la hepatitis B después de trasplante hepático debido a insuficiencia hepática inducida por la hepatitis B.

Inmunoprofilaxis de la hepatitis B

- En caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados (incluidas personas cuya vacunación es incompleta o desconocida).

- En pacientes en hemodiálisis, hasta que surta efecto la vacuna.

- En recién nacidos de madres portadoras del virus de la hepatitis B.

- En sujetos que no mostraron una respuesta inmune (anticuerpos antihepatitis B no medibles) después de la vacunación y que precisen una prevención continua debido al riesgo persistente de infección por el virus de la hepatitis B.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Prevención de la reinfección por virus de la hepatitis B después de trasplante hepático debido a insuficiencia hepática inducida por la hepatitis B:

En adultos:

10.000 UI el día del trasplante, continuando con 2000-10.000 UI (40-200 ml)/día en el período perioperatorio durante 7 días, y según sea necesario para mantener unos niveles de anticuerpos por encima de 100-150 UI/l en pacientes ADN-VHB negativos y por encima de 500 UI/l en aquellos ADN-VHB positivos.

En niños:

La posología se ajustará en función de la superficie corporal, en base a 10.000 UI/1,73 m².

Inmunoprofilaxis de la hepatitis B:

- Prevención de la hepatitis B en caso de exposición accidental de sujetos no inmunizados:
Tan pronto como sea posible después de la exposición, preferiblemente en las primeras 24-72 horas, se administrarán, como mínimo, 500 UI (10 ml), dependiendo de la intensidad de la exposición.

- Inmunoprofilaxis de la hepatitis B de pacientes en hemodiálisis:
Se administrarán 8-12 UI (0,16-0,24 ml)/kg con un máximo de 500 UI (10 ml), cada 2 meses hasta que ocurra la seroconversión después de la vacunación.

- Prevención de la hepatitis B en recién nacidos de madres portadoras del virus de la hepatitis B, en el nacimiento o tan pronto como sea posible después del nacimiento: 30-100 UI (0,6-2 ml)/kg. La inmunoglobulina antihepatitis B se podrá administrar de manera repetida hasta que ocurra la seroconversión después de la vacunación.

En todas estas situaciones se aconseja encarecidamente la vacunación contra el virus de la hepatitis B. La primera dosis de la vacuna se podrá inyectar el mismo día que la inmunoglobulina humana antihepatitis B, aunque en sitios diferentes.

En sujetos que no mostraron una respuesta inmune (anticuerpos antihepatitis B no medibles) después de la vacunación y que precisen una prevención continua, se puede considerar la administración de 500 UI (10 ml) en adultos y 8 UI (0,16 ml)/kg en niños cada 2 meses; el título de anticuerpos protectores mínimo se considera 10 mUI/mL.

Insuficiencia hepática

No se dispone de evidencia para requerir un ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

Sin ajuste de dosis a menos que esté clínicamente justificado, ver sección 4.4.

Edad avanzada

Sin ajuste de dosis a menos que esté clínicamente justificado, ver sección 4.4.

Forma de administración

Para vía intravenosa.

Hepatect debe perfundirse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,1 ml/kg/hora durante 10 minutos. Ver sección 4.4. En caso de reacción adversa se deberá reducir la velocidad de administración, o

interrumpir la perfusión. Si se tolera bien, se podrá incrementar gradualmente la velocidad de administración hasta un máximo de 1 ml/kg/hora.

La experiencia clínica con recién nacidos de madres portadoras del virus de la hepatitis B ha revelado que la perfusión intravenosa de Hepatect a una velocidad de 2 ml en un período de 5 a 15 minutos se tolera bien.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a la inmunoglobulina humana.
- Los pacientes con deficiencia selectiva de IgA que han desarrollado anticuerpos frente a la IgA, porque la administración de un medicamento con IgA puede provocar anafilaxia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Precauciones de empleo

Monitorización de los niveles de anticuerpos anti-HBs:

Se deben monitorizar periódicamente los niveles séricos de anticuerpos anti-HBs de los pacientes. La dosis se deberá ajustar para mantener los niveles terapéuticos de anticuerpos y para evitar una dosificación insuficiente (ver sección 4.2).

A menudo, se pueden evitar las posibles complicaciones cerciorándose de que los pacientes:

- no son sensibles a las inmunoglobulinas humanas, inyectando Hepatect lentamente (0,1 ml/kg/h)
- son vigilados cuidadosamente para cualquier síntoma durante el período de perfusión. En concreto, hay que vigilar en el hospital durante la primera perfusión y durante la primera hora tras la perfusión inicial a los pacientes que jamás han recibido productos de inmunoglobulina humana, a los que se han cambiado de otras inmunoglobulinas y a los que recibieron la última perfusión mucho tiempo antes, a fin de detectar los signos adversos potenciales. Todos los demás pacientes requieren una observación mínima de 20 minutos después de la administración.

Especialmente si se aplica a dosis más altas, la administración de la inmunoglobulina humana intravenosa requiere:

- hidratación adecuada antes del inicio de la perfusión de las inmunoglobulinas humanas
- vigilancia de la diuresis
- vigilancia de los niveles séricos de creatinina
- evitar el uso concomitante de diuréticos del asa (ver sección 4.5)

En caso de reacción adversa, se reducirá la velocidad de perfusión o se suspenderá esta. El tratamiento depende de la naturaleza y de la intensidad de la reacción adversa.

Reacción a la perfusión

Algunas reacciones adversas (p. ej. cefalea, sofocos, escalofríos, mialgia, sibilancias, taquicardia, lumbalgia, náuseas e hipotensión) pueden estar relacionadas con la velocidad de perfusión. Debe seguirse rigurosamente la velocidad de perfusión indicada en la sección 4.2 “Forma de administración”. Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente y deben vigilarse cuidadosamente por si apareciera cualquier síntoma durante el período de perfusión.

Las reacciones adversas pueden ocurrir con más frecuencia

- en caso de elevada velocidad de perfusión,
- en pacientes con hipo o agammaglobulinemia, con o sin deficiencia de IgA.
- en los pacientes que reciben inmunoglobulinas humanas por primera vez o, en casos más raros, si se cambia el producto de inmunoglobulina humana normal o si ha transcurrido un intervalo largo desde la última perfusión
- en pacientes con una infección sin tratar o con una inflamación crónica subyacente.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad son raras.

Hepatect contiene una pequeña cantidad de IgA. Los individuos con deficiencia de IgA tienen posibilidades de desarrollar anticuerpos anti-IgA y pueden sufrir reacciones anafilácticas después de la administración de hemoderivados que contengan IgA. Por ello, el médico debe sopesar el beneficio del tratamiento con Hepatect frente al riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad.

Raramente, la inmunoglobulina humana antihepatitis B puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que han tolerado tratamientos anteriores con inmunoglobulina

La sospecha de una reacción de tipo alérgico o anafiláctico obliga a suspender de inmediato la perfusión. En caso de shock, deben seguirse las pautas médicas estándar para el tratamiento del shock.

Interferencia con pruebas serológicas

Después de la administración de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente podría ocasionar resultados falsos positivos en pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos frente a antígenos eritrocitarios, p. ej., A, B, D, podría interferir con algunas pruebas serológicas de anticuerpos eritrocitarios, por ejemplo, la prueba de antiglobulina directa (PAD, prueba de Coombs directa).

Agentes transmisibles

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, se toman medidas estándar como la selección de donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas efectivas en el proceso de fabricación para eliminar / inactivar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se refiere a virus y agentes infecciosos emergentes o de naturaleza desconocida.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus envueltos, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC). Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado para virus no envueltos, como el virus de la hepatitis A (VHA) y parvovirus B19.

Existe experiencia clínica que confirma la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume asimismo que el contenido de anticuerpos constituye una importante contribución a la seguridad vírica.

Las siguientes reacciones adversas se han asociado al uso de inmunoglobulina humana normal para la administración intravenosa (IVIg):

Tromboembolismo

Existen evidencias clínicas de la asociación entre la administración de IgIV y la aparición de eventos tromboembólicos, tales como infarto miocárdico, accidente cerebrovascular (incluyendo ictus), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, que se supone está relacionada con un aumento relativo de la viscosidad sanguínea por el elevado flujo de la inmunoglobulina en pacientes de riesgo. Debe tenerse precaución al prescribir y al realizar la perfusión de IgIV en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes de eventos trombóticos (tales como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o hereditarios, pacientes con períodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave, pacientes con enfermedades que aumentan la viscosidad sanguínea).

En los pacientes con riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en los pacientes que reciben una terapia de IgIV. En la mayoría de los casos se han identificado factores de riesgo, tales como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, medicamentos nefrotóxicos concomitantes o edades superiores a 65.

Antes de la perfusión de la IgIV se deben evaluar los parámetros renales, especialmente en pacientes considerados con un mayor riesgo potencial de desarrollar insuficiencia renal aguda y, de nuevo, en intervalos adecuados. En los pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima velocidad de perfusión y dosis viable. En caso de insuficiencia renal debe considerarse la suspensión de la IgIV.

Aunque las notificaciones de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con la administración de muchos de los productos de IgIV autorizados que contienen diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante se corresponden con una parte desproporcionada dentro del número total. En los pacientes con riesgo, podría considerarse el uso de productos de inmunoglobulina humana que no contengan estos excipientes. Hepatect no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se ha notificado la aparición del síndrome de meningitis aséptica asociado al tratamiento con IgIV. El síndrome generalmente comienza desde varias horas a 2 días después del tratamiento de IgIV. Los estudios del líquido cefalorraquídeo son frecuentemente positivos, revelando pleocitosis de hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica, y elevados niveles de proteínas de hasta varios cientos de mg/dl.

El SMA puede ocurrir con mayor frecuencia en asociación con tratamientos de IgIV en dosis altas (2 g/kg).

Los pacientes que muestran estos signos y síntomas se deben someter a un examen neurológico exhaustivo, incluidos estudios del líquido cefalorraquídeo (LCR), para excluir otras causas de meningitis.

La suspensión del tratamiento con IgIV ha resultado en la remisión del SMA en el plazo de varios días, sin secuelas.

Anemia hemolítica

Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos contra grupos sanguíneos que podrían actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento *in vivo* de glóbulos rojos con inmunoglobulina, lo que provocaría una reacción de antiglobulina directa positiva (prueba de Coombs) y, raramente, hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse después del tratamiento con IgIV debido al aumento del secuestro de glóbulos rojos. Deben vigilarse los signos y síntomas clínicos de la hemólisis en los receptores de IgIV. (Ver sección 4.8).

Neutropenia/Leucocitopenia

Después del tratamiento con IgIV se ha notificado un descenso pasajero en el número de neutrófilos y/o episodios de neutropenia, en ocasiones graves. Esto suele suceder en las horas o días posteriores a la administración de IgIV, y se resuelve de manera espontánea en unos 7 a 14 días.

Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (LPAT)

En ocasiones se ha notificado lesión pulmonar aguda no cardiogénica (LPAT) en pacientes que han recibido IgIV. LPAT se caracteriza por hipoxia grave, disnea, taquipnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Por lo general, los síntomas de LPAT suelen desarrollarse durante o en las 6 horas siguientes a la perfusión, con frecuencia entre la primera y segunda hora. Por tanto se debe vigilar a los receptores de IgIV e interrumpir inmediatamente la perfusión de IgIV en caso de reacciones adversas pulmonares. LPAT es una enfermedad potencialmente mortal, que se debe tratar inmediatamente en la unidad de cuidados intensivos.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas de virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede alterar la eficacia de vacunas de virus vivos atenuados, tales como rubéola, paperas, sarampión y varicela, durante un periodo mínimo de 6 semanas y máximo de 3 meses. Después de la administración de este producto, se debe dejar pasar un intervalo de 3 meses antes de administrar vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de la vacuna del sarampión, la alteración puede persistir hasta un año. Por eso, hay que verificar el estado de los anticuerpos en los pacientes vacunados del sarampión.

Diuréticos del asa

Evitar el uso concomitante de diuréticos del asa.

Población pediátrica

Las interacciones mencionadas son válidas para los adultos y los niños.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La seguridad del uso de este medicamento durante el embarazo humano no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y, por lo tanto, debe administrarse con cautela a las mujeres embarazadas y a las madres lactantes. Se ha demostrado que los medicamentos con inmunoglobulina G administrados por vía intravenosa atraviesan la placenta, de manera más intensa durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con las inmunoglobulinas indica que no se esperan efectos perjudiciales durante el embarazo, ni en el feto o el recién nacido.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se eliminan por la leche humana. No se prevén efectos negativos en los recién nacidos/bebés lactantes.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no deben esperarse efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Hepatect sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Los pacientes que sufran reacciones adversas durante el tratamiento deberán esperar a que éstas se resuelvan antes de conducir o manejar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas causadas por las inmunoglobulinas humanas normales (en frecuencia decreciente) incluyen (ver también sección 4.4):

- escalofríos, cefalea, mareo, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgias, disminución de la presión arterial y dolor moderado en la región lumbar
- reacciones hemolíticas reversibles; particularmente en aquellos pacientes de los grupos A, B y AB y (raramente) anemia hemolítica que requiere transfusión
- (raramente) una caída repentina de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, aun cuando el paciente no haya manifestado hipersensibilidad a la administración previa
- (raramente) reacciones cutáneas transitorias (incluido lupus eritematoso cutáneo – frecuencia no conocida)
- (muy raramente) reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda
- casos de meningitis aséptica reversible
- casos de incremento de los niveles séricos de creatinina y/o insuficiencia renal aguda
- casos de lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (LPAT)

Tabla de reacciones adversas:

La tabla que se presenta a continuación sigue la clasificación por grupos y sistemas de MedDRA (SOC y nivel de término preferente). Las frecuencias se han evaluado empleando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $\leq 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas de ensayos clínicos:

En cuatro ensayos clínicos con Hepatect no se identificaron reacciones adversas.

Reacciones adversas de la experiencia poscomercialización y de estudios observacionales (frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

MedDRA Clasificación estándar por grupos y sistemas (SOC) de MedDRA	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Shock anafiláctico, hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareo
Trastornos cardíacos	Taquicardia
Trastornos vasculares	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacción cutánea, erupción, prurito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia, malestar

Para la información sobre seguridad con respecto a agentes transmisibles, ver sección 4.4.

Población pediátrica

Es de esperar que las reacciones adversas en los niños sean las mismas que en los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

La sobredosis de inmunoglobulinas puede ocasionar una sobrecarga hídrica e hiperviscosidad, sobre todo en los pacientes con riesgo, incluyendo pacientes de edad avanzada o pacientes con alteraciones de la función renal o cardíaca (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: sueros inmunes e inmunoglobulinas / inmunoglobulinas específicas / inmunoglobulina antihepatitis B
Código ATC: J06BB04

La inmunoglobulina humana antihepatitis B contiene principalmente inmunoglobulina G (IgG) con un contenido elevado de anticuerpos específicos frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBs).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La biodisponibilidad de la inmunoglobulina humana antihepatitis B por vía intravenosa es completa e inmediata. La IgG se distribuye rápidamente por el plasma y el líquido extravascular. Hepatect posee una semivida de unos 22 días. Dicha semivida varía de un paciente a otro. La IgG y los complejos de IgG se degradan en las células del sistema reticuloendotelial.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Las inmunoglobulinas son componentes normales del cuerpo humano. Las pruebas de toxicidad a las dosis repetidas y los estudios de toxicidad embriofetal no se pueden realizar en la práctica debido a la inducción de los anticuerpos y a la interferencia con los mismos. No se han investigado los efectos del producto sobre el sistema inmunitario de los recién nacidos.

Puesto que la experiencia clínica no proporciona indicios de efecto cancerígeno o mutágeno de las inmunoglobulinas, no se consideran necesarios los estudios experimentales, en particular con especies heterólogas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Glicina
agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con ningún otro medicamento ni producto de IgIV.

No se debe añadir ninguna otra preparación a la solución de Hepatect porque cualquier cambio de la concentración electrolítica o del pH podría causar una precipitación o desnaturalización de las proteínas.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Hepatect es una solución para perfusión lista para su uso, que se presenta en viales (vidrio de tipo II) con un tapón (bromobutilo) y una cápsula (aluminio):

Tamaño de envase de 1 vial con 2 ml, 10 ml, 40 ml o 100 ml de solución.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El producto debe estar a temperatura ambiente o corporal antes de su administración.
La solución se debe administrar inmediatamente después de abrir el recipiente.
La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente y de incolora a amarilla pálida.
No administrar soluciones que estén turbias o que tengan depósitos.
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Biotest Pharma GmbH
Landsteinerstrasse 5
63303 Dreieich
Alemania
Teléfono: (49) 6103 801 0
Fax: (49) 6103 801 150
e-mail: mail@biotest.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº registro 70955

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Enero 2010 / 30 Marzo 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2019