

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KEDHBs 180 UI/ ml Soluzione iniettabile

KEDHBs 1000 UI/ 3 ml Soluzione iniettabile

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Immunoglobulina umana anti-epatite B.

	KEDHBs 180 UI/ml	KEDHBs 1000 UI/3 ml
Proteine umane	100-180 g/l	100-180 g/l
di cui immunoglobuline umane (IgG) non inferiori al	90%	90%
anticorpi contro l'antigene HBs (anti-HBs) non inferiori a	180 UI/ml 180 UI in flaconcino da 1 ml 540 UI in flaconcino da 3 ml	334 UI/ml 1000 UI in siringa pre-riempita da 3 ml

Distribuzione delle sottoclassi di IgG:

IgG₁ 63,7 %

IgG₂ 31,8 %

IgG₃ 3,3 %

IgG₄ 1,2 %

Massimo contenuto di IgA: 300 microgrammi/ml.

Prodotto da plasma di donatori umani.

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene fino ad un massimo di 3,9 mg di sodio per il flaconcino da 1 ml e 11,7 mg di sodio per il flaconcino e la siringa pre-riempita da 3 ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare.

La soluzione è trasparente e incolore o giallo pallido o bruno chiaro; durante la conservazione possono presentarsi una leggera opalescenza o una piccola quantità di particelle in sospensione.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Profilassi delle recidive dell'infezione da virus dell'epatite B dopo trapianto di fegato nell'insufficienza epatica indotta da virus dell'epatite B. Deve essere preso in considerazione

l'uso concomitante di un adeguato agente virostatico, se appropriato, come standard nella profilassi delle re-infezioni da epatite B.

- Immunoprofilassi dell'epatite B:
 - In caso di esposizione accidentale in soggetti non immunizzati (incluse le persone che non sono completamente vaccinate o il cui ciclo di vaccinazione non è conosciuto).
 - In pazienti in emodialisi, finché la vaccinazione non è diventata efficace.
 - Nel neonato con madre portatrice del virus dell'epatite B
 - In soggetti che non hanno mostrato una risposta immunitaria dopo la vaccinazione (anticorpi anti-epatite B non misurabili) e per i quali è necessaria una prevenzione continua per il rischio persistente di contrarre l'epatite B.

Devono essere prese in considerazione altre linee guida ufficiali sull'uso appropriato delle immunoglobuline anti-epatite B per uso intramuscolare.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Profilassi delle recidive dell'infezione da virus dell'epatite B dopo trapianto di fegato nell'insufficienza epatica indotta da virus dell'epatite B.

Adulti

2000 UI ogni 15 giorni.

Questa posologia deve essere modificata nel trattamento a lungo termine per garantire il mantenimento dei livelli sierici di anticorpi anti-HBs sopra la soglia di 100 UI/l nei pazienti HBV-DNA negativi e sopra 500 UI/l nei pazienti HBV-DNA positivi.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati sull'efficacia nella popolazione pediatrica per questa indicazione terapeutica.

Immunoprofilassi dell'epatite B

- Profilassi dell'epatite B in caso di esposizione accidentale in soggetti non immunizzati: almeno 500 UI, in base all'intensità dell'esposizione, il prima possibile dopo l'esposizione, e preferibilmente entro 24-72 ore.
- Immunoprofilassi dell'epatite B in pazienti in emodialisi: 8-12 UI/kg fino ad un massimo di 500 UI, ogni 2 mesi fino al verificarsi della sieroconversione conseguente alla vaccinazione.
- Prevenzione dell'epatite B nel neonato con madre portatrice del virus dell'epatite B, alla nascita o prima possibile dopo la nascita: 30-100 UI/kg. Può essere necessario ripetere la somministrazione delle immunoglobuline anti-epatite B fino alla sieroconversione conseguente alla vaccinazione.

In tutte queste situazioni, la vaccinazione contro il virus dell'epatite B è fortemente raccomandata. La prima dose del vaccino e le immunoglobuline umane anti-epatite B possono essere iniettate lo stesso giorno, però in siti differenti.

In soggetti che non hanno mostrato una risposta immunitaria dopo la vaccinazione (anticorpi anti-epatite B non misurabili) e per i quali è necessaria una prevenzione continua può essere presa in

considerazione la somministrazione di 500 UI negli adulti e 8 UI/kg nei bambini, ogni 2 mesi; si considera che un titolo anticorpale protettivo minimo sia di 10 mUI/ml.

Devono essere presi in considerazione anche la dose e lo schema posologico per l'impiego delle immunoglobuline umane anti-epatite B per uso intramuscolare raccomandati in altre linee guida ufficiali.

Modo di somministrazione

KEDHBs deve essere somministrato per via intramuscolare.

Se è necessaria una dose elevata (> 2 ml per i bambini o > 5 ml per gli adulti), si raccomanda di somministrarla in dosi suddivise in differenti sedi.

Quando è necessaria una vaccinazione concomitante, le immunoglobuline ed il vaccino devono essere somministrati in due siti differenti.

Attenzione: l'iniezione deve avvenire dopo essersi accertati di non essere penetrati in un vaso sanguigno.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo (immunoglobuline umane) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

KEDHBs non deve essere somministrato per via intravascolare.

KEDHBs non deve essere somministrato per via intramuscolare in caso di trombocitopenia grave e in altri disturbi dell'emostasi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Assicurarsi che KEDHBs non sia iniettato in un vaso sanguigno, a causa del rischio di shock.

Se il ricevente è un portatore di HBsAg, non ci sono vantaggi nella somministrazione di questo prodotto.

Ipersensibilità

Vere reazioni di ipersensibilità sono rare.

KEDHBs contiene piccole quantità di IgA. Individui che hanno un deficit di IgA possono potenzialmente sviluppare anticorpi anti-IgA e possono avere reazioni anafilattiche dopo la somministrazione di componenti del sangue che contengono IgA. Il medico deve quindi valutare il beneficio del trattamento con KEDHBs contro il potenziale rischio di reazioni di ipersensibilità.

Raramente, le immunoglobuline anti-epatite B possono indurre una caduta della pressione del sangue con reazione anafilattica, anche nei pazienti che hanno tollerato precedenti trattamenti con le immunoglobuline umane.

I pazienti devono essere informati sui primi segni delle reazioni di ipersensibilità quali orticaria, orticaria generalizzata, senso di oppressione toracica, respiro sibilante, ipotensione e anafilassi. Il trattamento richiesto dipende dalla natura e dalla gravità dell'effetto collaterale.

Il sospetto di reazioni di tipo allergico o anafilattico richiede l'immediata interruzione dell'iniezione. In caso di shock, deve essere seguito il trattamento medico standard per lo shock.

Tromboembolismo

Eventi tromboembolici arteriosi e venosi inclusi infarto del miocardio, ictus, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare sono stati associati all'uso di immunoglobuline. Sebbene non siano stati osservati eventi tromboembolici con KEDHBs, i pazienti devono essere sufficientemente idratati prima dell'uso di immunoglobuline. Si deve usare cautela in pazienti con preesistenti fattori di rischio per eventi trombotici (come ipertensione, diabete mellito e anamnesi di malattie vascolari o episodi trombotici, disturbi trombofilici congeniti o acquisiti, prolungati periodi di immobilizzazione, grave ipovolemia, patologie che aumentano la viscosità ematica).

I pazienti devono essere informati sui primi sintomi di eventi tromboembolici, inclusi respiro affannoso, dolore e gonfiore di un arto, deficit neurologici focali e dolore toracico e devono essere avvisati di contattare immediatamente il proprio medico in caso di insorgenza dei sintomi.

Informazioni importanti sugli eccipienti

Questo medicinale contiene fino ad un massimo di 3,9 mg di sodio per il flaconcino da 1 ml e 11,7 mg di sodio per il flaconcino e la siringa pre-riempita da 3 ml, equivalenti rispettivamente allo 0,19 % e allo 0,58 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Interferenze con i test sierologici

Dopo l'iniezione di immunoglobuline, l'aumento transitorio dei diversi anticorpi trasferiti passivamente nel sangue del paziente può dare risultati falsamente positivi dei test sierologici.

La trasmissione passiva di anticorpi contro gli antigeni eritrocitari, es. A, B, D può interferire con alcune analisi sierologiche per gli anticorpi dei globuli rossi, ad esempio il test dell'antiglobulina (test di Coombs).

Agenti trasmissibili

Misure standard per prevenire le infezioni conseguenti all'uso di prodotti medicinali preparati da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, lo screening delle donazioni individuali e dei pool plasmatici per specifici marcatori di infezione e l'inclusione di step di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione dei virus.

Ciò nonostante, quando si somministrano medicinali preparati da sangue o plasma umano, non può essere totalmente esclusa la possibilità di trasmissione di agenti infettivi. Ciò si applica anche a virus e altri patogeni emergenti o sconosciuti.

Le misure adottate sono considerate efficaci per i virus con involucro lipidico come il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV) e per il virus senza involucro lipidico dell'epatite A (HAV). Le misure adottate possono avere un valore limitato contro i virus senza involucro lipidico come il parvovirus B19.

C'è una esperienza clinica rassicurante in merito all'assenza di trasmissione dell'epatite A e del parvovirus B19 con le immunoglobuline e si può presumere che il contenuto di anticorpi apporti un importante contributo alla sicurezza virale.

E' fortemente raccomandato che ogni volta che si somministra KEDHBs ad un paziente, siano registrati il nome ed il numero di lotto, in modo tale da mantenere la tracciabilità tra il paziente ed il lotto del prodotto.

Popolazione pediatrica

Non sono richieste misure o monitoraggi specifici.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Vaccini a virus vivi attenuati

La somministrazione di immunoglobuline può interferire con lo sviluppo di una risposta immunitaria ai vaccini a base di virus vivi attenuati come la rosolia, la parotite, il morbillo e la varicella per un periodo che può durare fino a 3 mesi.

Dopo la somministrazione di questo prodotto deve trascorrere un intervallo di almeno 3 mesi prima di procedere a vaccinazioni con vaccini a base di virus vivi attenuati.

Le immunoglobuline umane anti-epatite B devono essere somministrate tre o quattro settimane dopo la vaccinazione con vaccini a virus vivi attenuati; nel caso in cui la somministrazione di immunoglobuline umane anti-epatite B sia necessaria entro tre o quattro settimane dalla vaccinazione, una rivaccinazione deve essere fatta tre mesi dopo la somministrazione delle immunoglobuline umane anti-epatite B.

Popolazione pediatrica

Non sono stati eseguiti studi specifici d'interazione nella popolazione pediatrica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza d'uso di questo medicinale durante la gravidanza umana non è stata stabilita in studi clinici controllati e pertanto deve essere somministrato con cautela in donne in gravidanza.

L'esperienza clinica con le immunoglobuline suggerisce che non sono da aspettarsi effetti dannosi sul decorso della gravidanza, sul feto e sul neonato.

Allattamento

La sicurezza di questo medicinale nell'allattamento al seno non è stata stabilita in studi clinici controllati e pertanto deve essere somministrato con cautela in madri che allattano. Le immunoglobuline sono escrete nel latte e possono contribuire a proteggere il neonato da patogeni che hanno una via di ingresso attraverso le mucose.

Fertilità

L'esperienza clinica con le immunoglobuline suggerisce che non sono da aspettarsi effetti dannosi sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

KEDHBs non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti che manifestano reazioni avverse durante il trattamento devono attendere la loro risoluzione prima di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Si possono verificare le seguenti reazioni avverse, come avviene per tutte le immunoglobuline normali umane somministrate per via intramuscolare:

occasionalmente possono verificarsi reazioni avverse come brividi, mal di testa, vertigini, febbre, vomito, reazioni allergiche, nausea, artralgia, bassa pressione sanguigna e moderata lombalgia.

Le immunoglobuline normali umane possono raramente causare un improvviso calo della pressione sanguigna e, in casi isolati, shock anafilattico, anche quando il paziente non ha mostrato ipersensibilità alla precedente somministrazione.

Reazioni locali nel sito di iniezione: possono verificarsi frequentemente gonfiore, indolenzimento, arrossamento, indurimento, calore locale, prurito, ecchimosi ed eruzione cutanea.

Elenco delle reazioni avverse

La tabella seguente è stata stilata in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC) e livello termine preferito (PT) secondo MedDRA e include reazioni avverse che si verificano con le immunoglobuline umane anti-epatite B per uso intramuscolare.

Le frequenze sono state valutate sulla base delle seguenti convenzioni: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) e molto raro ($< 1/10,000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Non ci sono dati consistenti sulla frequenza delle reazioni avverse derivanti da studi clinici.

I dati seguenti sono in linea con il profilo di sicurezza delle immunoglobuline umane anti-epatite B per uso intramuscolare e confermati dall'esperienza acquisita a seguito dell'immissione in commercio; dal momento che la segnalazione di reazioni avverse dopo la commercializzazione è volontaria e proviene da una popolazione di dimensioni non note, non è possibile fare una stima affidabile della frequenza di queste reazioni.

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetto indesiderato	Frequenza
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità, Shock	Non nota
	anafilattico	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Non nota
Patologie cardiache	Tachicardia	Non nota
Patologie vascolari	Ipotensione	Non nota
Patologie gastrointestinali	Nausea	Non nota
	Vomito	Molto rara
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Reazioni cutanee, Eritema, Prurito	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Febbre, Malessere, Brividi	Non nota
	Nella sede di iniezione: dolore	Non comune
	Nella sede di iniezione: gonfiore, eritema, indurimento, calore, prurito, rash, pizzicore	Non nota

Per le informazioni relative alla sicurezza nei confronti di agenti trasmissibili, vedere il paragrafo 4.4.

Popolazione pediatrica

Sebbene non siano disponibili dati specifici sulla popolazione pediatrica, non ci si attende che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano diverse rispetto a quelle della popolazione adulta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco

Sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Le conseguenze del sovradosaggio non sono conosciute.

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sieri immuni e immunoglobuline;

- Immunoglobulina umana anti-epatite B; codice ATC: J06BB04.

Le immunoglobuline anti-epatite B contengono principalmente immunoglobuline G (IgG) con un contenuto particolarmente alto di anticorpi contro gli antigeni di superficie dell'epatite B (HBs).

Uno studio condotto in pazienti HBsAg negativi sottoposti a trapianto di fegato in seguito ad infezione da HBV, ha dimostrato l'efficacia di KEDHBs nel mantenere i livelli di anticorpi anti-HBs al di sopra di 100 UI/l. In questo studio KEDHBs è stato somministrato alle dosi di 2000 - 2160 UI (a seconda della confezione utilizzata), ogni 15 giorni per un periodo di sei mesi.

La media dei livelli degli anticorpi anti-HBs, misurati prima di ciascuna delle 12 somministrazioni, è stata ben al di sopra della soglia considerata (390 UI/l per la concentrazione 334 UI/ml, con un livello minimo di 109 UI/l e 403 UI/l per quella 180 UI/ml con un livello minimo di 106 UI/l).

Popolazione pediatrica

I dati pubblicati relativi a studi di efficacia e sicurezza non hanno rilevato differenze maggiori tra adulti e bambini affetti dalla stessa patologia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le immunoglobuline umane anti-epatite B per uso intramuscolare sono biodisponibili nella circolazione del ricevente dopo una latenza di 2-3 giorni.

Le immunoglobuline umane anti-epatite B hanno un'emivita di circa 3-4 settimane. Questa emivita può variare da paziente a paziente.

Le IgG ed i complessi di IgG sono catabolizzati nelle cellule del sistema reticolo-endoteliale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le immunoglobuline sono costituenti normali dell'organismo umano. Inoltre, dato che negli studi su animali la somministrazione di immunoglobuline può portare alla formazione di anticorpi, i dati sulla sicurezza preclinica sono limitati. Comunque, i pochi studi su animali non hanno mostrato rischi particolari per l'uomo, sulla base di studi di tossicità acuta e subacuta.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicina
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Una volta aperto il contenitore, il medicinale deve essere somministrato immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C- 8°C).

Conservare nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Scatola in cartone contenente:

un flaconcino in vetro bianco neutro di tipo I con tappo perforabile in elastomero di gomma alobutilica. o una siringa pre-riempita in vetro neutro con ago presaldato e guarnizione del pistone in alobutile.

- Flaconcino con 1 ml di soluzione contenente 180 UI
- Flaconcino con 3 ml di soluzione contenenti 540 UI
- Siringa pre-riempita con 3 ml di soluzione contenenti 1000 UI

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il prodotto deve essere portato a temperatura ambiente o corporea prima dell'uso.

Flaconcini: rimuovere la protezione centrale sopra il tappo di gomma ed aspirare la soluzione iniettabile con una siringa per iniezione. Sostituire l'ago della siringa ed iniettare.

Una volta che la soluzione è stata aspirata nella siringa, il medicinale deve essere somministrato immediatamente.

Siringa pre-riempita: avvitare l'asta dello stantuffo ed iniettare.

Il colore può variare da incolore a giallo pallido fino a bruno chiaro. Non usare soluzioni che si presentano torbide o con depositi.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Kedrion S.p.A. - Loc. Ai Conti, 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca).

8 NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KEDHBs "180 UI/ 1 ml Soluzione iniettabile per uso intramuscolare", 1 flaconcino da 1 ml AIC n° 042002016

KEDHBs "540UI/ 3 ml Soluzione iniettabile per uso intramuscolare" 1 flaconcino da 3 ml AIC n° 042002028

KEDHBs "1000 UI/ 3 ml Soluzione iniettabile per uso intramuscolare" 1 siringa pre-riempita da 3 ml AIC n° 042002030

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: Marzo 2013

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco