

VI.2 Komponenter till en offentlig sammanfattning

Översikt över sjukdomsepidemiologi

I källa: WHO Hepatit B (2015) ges följande översikt:

Hepatit B-viruset (HBV) är ett allmänt förekommande virus med global spridning. Hepatit B är en av världens vanligaste och mest allvarliga infektionssjukdomar. Det uppskattas att mer än en tredjedel av världens befolkning har blivit smittade med hepatit B-viruset. Ungefär 5 % av befolkningen är kroniska bärare av HBV, och nästan 25 % av alla bärare utvecklar allvarlig leversjukdom som kronisk hepatit, cirros och hepatocellulär cancer (HCC). Infektioner med HBV orsakar varje år mer än en miljon dödsfall. Frekvensen bärare av hepatit B-virusets ytantigen (HBsAg) varierar mellan 0,1 och 20 % hos olika befolkningsgrupper i världen. Incidensen av HBsAg-bärrarstatus i olika grupper är främst förknippat med incidensen av och ålder vid primärinfektion. I världens lågriskområden ses den högsta incidensen hos tonåringar och unga vuxna. Trots sjukdomens låga incidens i den allmänna befolkningen visar vissa grupper, med tillfälliga sexuella förbindelser, eller som ofta kommer i kontakt med blod eller blodprodukter, en hög frekvens av HBV-infektion. Icke desto mindre har tillgång till ett effektivt vaccin, optimerad screening av blodgivare och bättre steriliseringsprocedurer avsevärt minskat infektionsrisken. I endemiska områden i Afrika och Asien skiljer sig de epidemiologiska mönstren från dem man kan se i Nordamerika och Västeuropa. I dessa regioner inträffar de flesta infektioner hos spädbarn och små barn som ett resultat av överföring mellan modern och barnet, eller nära kontakter i barndomen,

även om perkutan exponering med kontaminerade kanyler eller efter injektion med bristfällig säkerhet alltid är en möjlighet i dessa länder. Den kroniska leversjukdomen och HCC som hänger samman med HBV-infektion är bland de viktigaste humanmedicinska problemen i högprevalenta områden. Sjukdomen visar ingen säsongsvariation. Epidemier är ovanliga, såvida de inte är förknippade med kontaminerat blod eller blodprodukter eller användning av icke-steril injektionsutrustning. Utvärderingar av vaccinationsprogram för spädbarn behöver jämföra data över vaccinationstäckning med populationsbaserade serologiska analyser eftersom de flesta HBV-infektioner hos små barn är asymtomatiska och därför inte upptäcks i kontrollstudier av akut sjukdom. En minskning av prevalensen för kronisk sjukdom är å andra sidan en stark indikator på programmets framgång och reducerad smittspridning. En prevalensminskning för kronisk HBV-infektion efter implementering av program för immunisering av spädbarn har påvisats i områden med hög endemisk spridning som Alaska, Taiwan, Indonesien, Polynesien och Gambia. Implementeringen av rutinmässig spädbarnsimmunisering kommer till slut att uppnå bred immunitet mot HBV i populationen och förhindra överföring av HBV i alla åldersgrupper. Men det är endast på lång sikt som hepatit B-incidensen, och de svåra konsekvenserna av kroniska infektioner, kommer att påverkas i länder vilka tillämpar HBV-vaccineringsprogram med immunisering av spädbarn.

Hepatit B utgör ett betydande hälsoproblem och vaccinering räddar liv och sparar pengar. Utvärdering av epidemiologiska och ekonomiska data visar att allmänna vaccinationsstrategier är kostnadseffektiva, också i länder med låg prevalens av hepatit B. Förebyggande arbete mot hepatit B som inkluderar allmän immunisering av nyfödda och/eller ungdomar har varit mycket framgångsrika i Spanien och Italien och deras framgång utgör en förebild för andra länder. Även i områden av världen med låg endemisk spridning är det mer kostnadseffektivt för samhället att genomföra förebyggande program mot HBV-infektion i de yngre åldersgrupperna än att hantera en ökning av kronisk leversjukdom bland vuxna.

Alla gravida bör rutinmässigt testas för HBsAg före förlossningen så att barnen till de mödrar som testar positivt kan immuniseras efter sin födelse. I utvecklingsländer, där resurser och infrastrukturen för att screena gravida kanske inte finns att tillgå, kan det vara lämpligt med rutinmässig vaccinering av spädbarn. Immunisering efter exponering bör särskilt övervägas för HBsAg-positiva mödrars nyfödda barn. Sådana spädbarn blir lätt smittade, särskilt om mamman testar positivt för HB e antigen (HBeAg), och risken för att bli en kronisk bärare är extremt hög (90 %). Om HB immunglobulin (HBIg) ges inom de första timmarna efter födelsen kan infektionsrisken reduceras till 20 %. Efter sexuell exponering för HBV-smitta är den gällande rekommendationen att ge både HBIg och hepatit B-vaccin. Det finns ingen anledning att dröja med HBIg tills man har fått testsvaren för HBV. Det finns inga tidigare exempel som skulle förespråka HBIg-profylax om exponeringen för HBV har ägt rum för mer än 7 dagar sedan. Om man förväntar sig en avsevärd fördröjning i att få tag eller administrera HBIg kan konventionella immunglobuliner som innehåller anti-HB ersätta HBIg tills de kan administreras.

Sammanfattning av behandlingsnytta

Nytta (tillräckliga dalvärden för antikroppar mot HB ytantigen (anti-HBs) och förebyggande av HBV-återinfektion) har visats i kontrollerade kliniska prövningar och i icke-interventionsstudien PASS för Zutectra, Fovepta och Hepatect CP och dokumenterats vid produkternas registrering. I studie 987 visade Zutectra tillräckliga dalvärden för anti-HBs och förebyggande av HBV-återinfektion när det gavs minst 1 vecka efter ortotopisk levertransplantation (OLT).

Farmakokinetisk utvärdering av HBIg-nivå efter OLT i slutet av intravenös administrering (innan påbörjad subkutan administrering) visar plasma-nivåer för HBIg under det förväntade intervallet, med antagna nivåer utifrån intravenösa farmakokinetiska patientdata 6 månader efter OLT. Detta kan förklaras av ökad ämnesomsättning hos patienten strax efter genomgången OLT. Doseringen baserad på farmakokinetiska parametrar hos metabolt stabiliserade patienter skulle kunna leda till mindre skyddande nivåer och ökar risken för återinfektion av HBV. Subkutan administrering av HBIg som inleds snart efter OLT utifrån dalvärdet ger plasmanivåer som säkrare skyddar mot hepatit B-återinfektion. Dessutom utbildas patienterna i subkutan behandling i hemmet under väl kontrollerade kliniska förhållande under en tid då de redan befinner sig på sjukhus. Den tidiga övergången från intravenös till subkutan administrering minskar antalet intravenösa administreringar och den allmänt högre risk som de är förknippade med.

Okända faktorer relaterade till behandlingsnytta

Inga

Sammanfattning av säkerhetsproblem

Viktiga identifierade risker

Risk	Vad som är känt	Möjlighet att förebygga
Reaktioner vid injektionsstället (1)	Reaktioner vid injektionsstället är vanliga och en sorts ospecifik känslighet. Reaktionerna är inte allvarliga, lindriga till måttliga och patienten återhämtar sig snabbt.	Möjliga komplikationer kan ofta undvikas genom att försäkra sig om att patienten inte är känslig mot humant immunglobulin eller tidigare har uppvisat reaktioner vid injektionsstället.
Överkänslighet (2)	Zutectra, Fovepta och Hepatect CP får inte användas om en patient är allergisk (överkänslig) mot humant plasmaprotein (ett särskilt protein) eller några andra av innehållsämnen i Hepatect CP eller om en patient är överkänslig mot humant immunglobulin, särskilt i mycket sällsynta fall där patienten saknar immunglobulin A (IgA) och det finns antikroppar mot IgA i patientens blod; i extremt sällsynta fall kan verkliga fall av överkänslighetsreaktioner förekomma. Särskild omsorg bör iaktas med Hepatect CP när infusionshastigheten är hög, hos patienter med total eller delvis immunglobulinbrist med eller utan IgA-brist, hos patienter som får humant immunglobulin för första gången eller, i sällsynta fall,	Möjliga komplikationer kan ofta undvikas genom att försäkra sig om att patienten inte är känslig mot humant immunglobulin, att produkten inledningsvis injiceras långsamt, och att patienten noggrant övervakas för eventuella symtom på oönskade effekter under hela infusionstiden. Särskilt patienter som inte tidigare behandlats med humant immunglobulin, patienter hos vilka man har bytt från en alternativ intravenös immunglobulin-produkt, eller när det har gått en längre tid sedan den senaste infusionen, bör övervakas under den första infusionen och den första timmen efter det för att kunna upptäcka eventuella oönskade tecken. Alla andra patienter bör observeras i minst 20 minuter efter administrering.

Risk	Vad som är känt	Möjlighet att förebygga
	<p>när man byter human-immunglobulinprodukt eller när det har gått en längre tid sedan den senaste infusionen, hos människor som saknar IgA i sitt blod och som har bildat antikroppar mot IgA, hos patienter som redan har visat överkänslighetsreaktioner tidigare.</p>	<p>Pre-medicinering av patienter med NSAID eller kortikosteroider kan förebygga överkänslighetsreaktioner.</p>
<p>Anafylaktiska reaktioner inklusive anafylaktisk chock (3)</p>	<p>Anafylaktisk chock är en allvarlig, potentiellt livshotande biverkning som uppstår snabbt efter (påbörjad) infusion. Anafylaktiska reaktioner har knappast förekommit hos patient som får IVIg-behandling.</p> <p>Zutectra, Fovepta och Hepatect CP får inte användas om en patient är allergisk (överkänslig) mot humant plasmaprotein (ett särskilt protein) eller några andra av innehållsämnen i Hepatect CP eller om en patient är överkänslig mot humant immunglobulin, särskilt i mycket sällsynta fall där patienten saknar immunglobulin A (IgA) och har antikroppar mot IgA i sitt blod; i extremt sällsynta fall kan verkliga fall av överkänslighetsreaktioner förekomma.</p> <p>Hos patienter som redan tidigare har uppvisat överkänslighetsreaktioner och även hos patienter som inte tidigare har visat överkänslighetsreaktioner kan ett blodtrycksfall med en anafylaktisk reaktion (omedelbar typ av överkänslighetsreaktion) uppstå vid administrering av immunglobulin.</p>	<p>Patienter bör screenas för IgA-brist innan IVIg-behandling påbörjas, eftersom IVIg generellt inte är indikerade för dessa patienter.</p>

Risk	Vad som är känt	Möjlighet att förebygga
Aseptisk meningit* (4)	<p>Gäller endast Hepatect CP (intravenös administrering)</p> <p>Aseptisk meningit framträder kliniskt med symtom som huvudvärk, illamående, kräkningar, feber och nackstelhet. Denna typ av meningit är icke-infektiös och vanligen av måttlig svårighetsgrad.</p> <p>Symtom orsakade av inflammation av hjärnhinnorna börjar oftast inom 6 till 48 timmar efter att infusionen administrerades. Återhämtningstiden är ungefär 5 dagar.</p> <p>Aseptisk meningit har rapporterats hos patienter som fått IVIg-behandling. En anamnes med migrän-huvudvärk och höga IVIg-doser (2 g/kg/cykel) är kända riskfaktorer för att utveckla tillståndet.</p>	<p>En sänkt infusionshastighet och pre- medicinering med acetaminofen eller antihistaminer kan minska risken hos migrändrabbade. Förbehandling med steroider har inte visats ha någon effekt.</p>
Hemolytisk anemi *(5)	<p>Gäller endast Hepatect CP (intravenös administrering)</p> <p>Reversibla hemolytiska reaktioner (nedbrytning av röda blodkroppar) har observerats vid IVIg-behandling. Hemolytiska reaktioner kan vara särskilt förknippade med högdos-IVIg-terapi, särskilt hos patienter med blodgrupp A, B och AB och hos patienter som är rhD-positiva.</p> <p>IVIg framställs genom fraktionering av poolad plasma från tusentals givare och innehåller därför IgG-antikroppar mot erytrocytantigen. Hemolytiska reaktioner orsakas av sådana antikroppar mot ytantigen på röda blodkroppar och leder till att erytrocyterna förstörs.</p> <p>Hemolytisk anemi och hemolytiska reaktioner är vanligen lindriga till måttliga läkemedelsbiverkningar. Symtom på</p>	<p>Det är svårt att förutsäga uppkomsten av hemolytiska reaktioner i samband med IVIg-infusion.</p> <p>Hemolytiska reaktioner är förknippade med antikroppar mot röda blodkroppsans antigen (isoagglutiner) i IVIg. Innehållet av sådana isoagglutiner bör vara lågt: t.ex. under 1:64 i proteinlösningar < 30 g/l.</p>

Risk	Vad som är känt	Möjlighet att förebygga
	<p>hemolytiska reaktioner utvecklas inom några dagar efter infusion. Hemolytisk anemi som kräver transfusion är en ovanlig och allvarlig läkemedelsbiverkning.</p>	
Akut njursvikt* (6)	<p>Gäller endast Hepatect CP (intravenös administrering)</p> <p>Särskild omsorg bör iaktas hos patienter med sviktande njurfunktion eller patienter med riskfaktorer som diabetes, sänkt cirkulerande blodvolym, övervikt, samtidig behandling med läkemedel som skadar njurarna eller patienter äldre än 65 år.</p> <p>Fall av akut njursvikt har rapporterats för denna patientgrupp.</p> <p>Samtidigt som dessa rapporter om bristande njurfunktion och akut njursvikt har varit förknippade med användning av många av de godkända intravenösa immunglobulin-produkterna utgjorde de som innehöll sackaros som stabiliseringsmedel en oproportionerligt stor andel av det totala antalet.</p> <p>För mycket Hepatect CP kan leda till ökad blodvolym och hyperviskositet (förtjockning) i blodet i händelse av bristande njurfunktion.</p>	<p>I händelse av njursvikt, ska administreringen av immunglobulin avbrytas.</p> <p>Hos patienter med risk för akut njursvikt bör immunglobuliner administreras på lägsta möjliga hastighet och i lägsta möjliga dos.</p> <p>Hos riskpatienter kan intravenösa immunglobulin-produkter som inte innehåller sackaros övervägas. Hepatect CP innehåller inte sackaros.</p> <p>Hos samtliga patienter kräver intravenös administrering av immunglobulin: adekvat hydrering inför infusion av intravenös immunglobulin, övervakning av urinproduktion, övervakning av serumkreatininivåer (en indikator på njurfunktion), undvikande av samtidigt bruk av loopdiuretika.</p>
Tromboemboliska händelser *(7)	<p>Gäller endast Hepatect CP (intravenös administrering)</p> <p>Särskild omsorg bör iaktas hos riskpatienter, eftersom högdosadministrering av immunglobuliner antas orsaka en relativ ökning av blodviskositet (förtjockning av blodet). Det finns en risk för tromboemboliska händelser (t.ex. orsakade av blodproppar), som hjärtattack, stroke, lungemboli och djup ventrombos.</p>	<p>Försiktighet ska iaktas hos överviktiga patienter, liksom hos patienter med förutvarande riskfaktorer för sådana händelser, som hög ålder, högt blodtryck, diabetes, kärlsjukdom eller trombotiska incidenter, patienter med förvärvat eller nedärvda trombofili störningar, långvarig fysisk inaktivitet, patienter med svår hypovolemi (minskad volym av cirkulerande blod och patienter med störningar som ökar blodets viskositet.</p>

Risk	Vad som är känt	Möjlighet att förebygga
		Hos patienter som löper risk att få tromboemboliska biverkningar bör immunglobuliner administreras på lägsta möjliga infusionshastighet och i lägsta möjliga dos.

Viktiga möjliga risker

Risk	Vad som är känt (Inklusive skäl till varför det anses vara en möjlig risk)
Hög infusionshastighet *(1)	Gäller endast Hepatect CP (intravenös administrering) Vissa svåra oönskade biverkningar kan vara förknippade med infusionshastigheten. Eftersom högre infusionshastigheter är förknippade med en tendens till förstärkta biverkningar, måste den rekommenderade infusionshastigheten respekteras. Patienter måste övervakas kontinuerligt under hela infusionen och kontrolleras för symtom på oönskade effekter. Möjliga komplikationer kan ofta undvikas genom att säkerställa att produkten initialt injiceras långsamt. Om den tolereras väl under de första 10 minuterna kan administreringshastigheten gradvis ökas under den återstående tiden av infusionen.
Interferens med serologisk testning (2)	Efter att immunglobulin injicerats kan den övergående ökningen av de olika passivt överförda antikropparna i patientens blod ge upphov till missledande positiva testsvar vid serologisk testning. Passiv överföring av antikroppar mot erytrocytantigen, t.ex. A, B och D kan interferera med en del serologiska tester för alloantikroppar mot röda blodkroppar (t.ex. Coombs test), retikulocytvärden och haptoglobin.
Överföring av infektiösa agens (3)	När man tillverkar mediciner av blod eller plasma från människor ingår vissa åtgärder för att förhindra att infektioner överförs till patienterna. Bland annat noggrant urval av blod- och plasmagivare för att säkerställa att de som kan bära på infektioner utesluts och tester av varje donation och poolad plasma för tecken på virus/infektioner. Tillverkarna av dessa produkter lägger också in steg i processandet av blodet eller plasman som kan inaktivera eller avlägsna virus. Trots dessa åtgärder kan möjligheten att en infektion överförs när man administrerar mediciner som tillverkats av humant blod eller plasma inte helt uteslutas. Det gäller även alla okända eller uppkomna virustyper eller andra sorters infektioner. De åtgärder man vidtar kan ha begränsat värde mot virus som saknar hölje, som parvovirus B19. Immunglobuliner har inte förknippats med infektion med hepatit A eller parvovirus B19, möjligen för att antikroppar mot dessa infektioner, vilka finns i produkten, skyddar.

* Gäller endast Hepatect CP (intravenös administrering)

Viktig möjlig interaktion

Risk	Vad som är känt (Inklusive skäl till varför det anses vara en möjlig interaktion)
Interaktion med levande attenuerade virusvacciner	Administrering av immunglobulin kan under en period av minst 6 veckor och upp till 3 månader sätta ner effekten hos levande attenuerade virusvacciner, som de mot mässling, röda hund, påssjuka och vattkoppor. Efter att Hepatect CP administrerats bör en tidsrymd av 3 månader förlöpa före vaccinering med levande attenuerat virusvaccin. När det gäller mässling kan denna nedsättning kvarstå i upp till 1 år. Därför bör antikropsstatus hos patienter som får mässlingvaccin kontrolleras.

Saknad information *

Risk	Vad som är känt
Patienter med samtidig HIV- och/eller HCV-infektion	Patienter som samtidigt har en HIV- och/eller hepatit C- (HCV) infektion ingår inte i studie 987.

* Gäller endast Zutectra

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder per säkerhetsproblem

För följande säkerhetsproblem tillämpas endast rutinmässiga riskminimeringsåtgärder, inklusive särskilda varningar i produktresumé, CCDS (company core data sheet) respektive bipacksedel:

- Viktig identifierad risk: Reaktionen vid injektionsstället omfattar effekter som smärta, urtikaria vid injektionsstället, hematom och erytem
- Viktig identifierad risk: Överkänslighet med dess möjliga relaterade symtom huvudvärk, frossbrytningar, yrsel, feber, kräkningar och illamående, allergiska reaktioner, övergående hudreaktioner, ledvärk, etc.
- Viktig identifierad risk: Anafylaktiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock
- Viktig identifierad risk: Aseptisk meningit (gäller endast Hepatect CP)
- Viktig identifierad risk: Hemolytisk anemi (gäller endast Hepatect CP)
- Viktig identifierad risk: Akut njursvikt (gäller endast Hepatect CP)
- Viktig identifierad risk: Tromboemboliska händelser (gäller endast Hepatect CP)
- Viktig möjlig risk: Hög infusionshastighet (gäller endast Hepatect CP)
- Viktig möjlig risk: Interferens med serologisk testning
- Viktig möjlig risk: Överföring av infektiösa agens
- Viktig möjlig interaktion: Interaktion med levande attenuerat virusvaccin

- Saknad information: Patienter som samtidigt har en HIV- och/eller hepatit C- (HCV) infektion ingår inte i studie 987 (gäller endast Zutectra)

Detta läkemedel har inga ytterligare riskminimeringsåtgärder.

Planerad utvecklingsplan för tiden efter godkännande

Efter *data lock point* (DLP) för denna riskhanteringsplan i mars 2015, påbörjades en retrospektiv insamling av data för att utvidga kunskapsbasen kring behandling med humant hepatit B immunglobulin Zutectra eller Hepatect CP efter transplantation hos levertransplanterade patienter. Den första patienten ingår i denna retrospektiva datainsamling.

Studier som utgör villkor för marknadsföringsgodkännandet

Ej tillämpligt.

Sammanfattning av ändringar av riskhanteringsplanen över tid

Detta är den första riskhanteringsplanen för hepatit B immunglobulin (HbIg) som omfattar både Zutectra, Fovepta och Hepatect CP i det nya EU-formatet och lämpliga förändringar har utförts.