

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Hepatect CP
50 i.j./mL
Rastvor za infuziju

Pakovanje: Bočica, staklena 1x2 mL,

Pakovanje: Bočica, staklena 1x10 mL

Pakovanje: Bočica, staklena 1x40 mL

Proizvođač: BIOTEST PHARMA GMBH
Adresa: Landsteinerstrasse 5, Dreieich, Nemačka

**Podnosilac
zahteva:** BEOHEM-3 D.O.O.
Adresa: Trstenjakova 9, Beograd - Rakovica

Broj rešenja: 515-01-00807-15-001 od 17.02.2016. za lek Hepatect CP, rastvor za infuziju, 1 x 2mL, (50i.j./mL)
Broj rešenja: 515-01-00809-15-001 od 17.02.2016. za lek Hepatect CP, rastvor za infuziju, 1 x 10mL, (50i.j./mL)
Broj rešenja: 515-01-00810-15-001 od 17.02.2016. za lek Hepatect CP, rastvor za infuziju, 1 x 40mL, (50i.j./mL)

1. IME LEKA

Hepatect CP

50 i.j./mL, rastvor za infuziju

INN: Humani Hepatitis B imunoglobulin za intravensku upotrebu.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Humani Hepatitis B imunoglobulin za intravensku upotrebu sadrži humanog proteina 50 mg/mL od čega je najmanje 96% IgG sa sadržajem antitela na Hepatitis B virus površinski antigen (HBs) od 50 i.j./mL.

IgA ima maksimalno 2 mg/mL.

Hepatect CP, 50i.j./mL, rastvor za infuziju, 1x2mL: Jedna bočica sadrži: 100 i.j.

Hepatect CP, 50i.j./mL, rastvor za infuziju, 1x10mL: Jedna bočica sadrži: 500 i.j.

Hepatect CP, 50i.j./mL, rastvor za infuziju, 1x40mL: Jedna bočica sadrži: 2000 i.j.

Raspodela IgG na subklase:

IgG1: 59%

IgG2: 35%

IgG3: 3%

IgG4: 3%

Za pomoćne supstance videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za infuziju.

Bistar, bezbojan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Prevenција reinfekcije hepatitis B virusom posle transplantacije jetre čije je otkazivanje funkcije izazvano hepatitisom B .

Imunoprofilaksa hepatitisa B:

- Kod slučajnog izlaganja neimunizovanih osoba (uključujući i osobe čija je vakcinacija nekompletna ili je status nepoznat)
- kod pacijenata na hemodijalizi dok vakcinacija ne postane efektivna.
- kod novorođenčadi čija je majka nosilac hepatitis B virusa.
- kod osoba koje ne pokazuju imunološki odgovor (testiranjem se ne otkrivaju hepatitis B antitela) posle vakcinacije i kod kojih je stalna prevencija neophodna zbog stalnog rizika od infekcije virusom hepatitisa B.

Broj rešenja: 515-01-00807-15-001 od 17.02.2016. za lek Hepatect CP, rastvor za infuziju, 1 x 2mL, (50i.j./mL)

Broj rešenja: 515-01-00809-15-001 od 17.02.2016. za lek Hepatect CP, rastvor za infuziju, 1 x 10mL, (50i.j./mL)

Broj rešenja: 515-01-00810-15-001 od 17.02.2016. za lek Hepatect CP, rastvor za infuziju, 1 x 40mL, (50i.j./mL)

4.2. Doziranje i način primene

Prevenција reinfekcije hepatitis B virusom posle transplantacije jetre čije je otkazivanje funkcije izazvano hepatitisom B:

Odrasli:

10 000 i.j. na dan transplantacije perioperativno, a zatim 2000-10 000 i.j. (40-200 mL)/dnevno u toku 7 dana, zatim doza neophodna za održavanje nivoa antitela iznad 100-150 i.j./L kod HBV-DNA negativnih pacijenata, odnosno iznad 500 i.j./L kod HBV-DNA pozitivnih pacijenata.

Deca:

Doziranje treba podešavati u zavisnosti od telesne površine, 10 000 i.j./1,73 m².

Imunoprofilaksa hepatitis B

- Prevenција hepatitis B kod slučajnog izlaganja neimunizovanih osoba:
Najmanje 500 i.j. (10 mL), zavisno od intenziteta izloženosti, poželjno u okviru 24- 72 časa po izlaganju, odnosno što je moguće pre.
- Imunoprofilaksa hepatitis B kod pacijenata na hemodijalizi:
8-12 i.j. (0,16-0,24 mL)/kg sa maksimalnih 500 i.j. (10 mL), svaka dva meseca do serokonverzije posle vakcinacije.
- Prevenција hepatitis B kod novorođenčadi čija je majka nosilac hepatitis B virusa:
30-100 i.j. (0,6-2 mL)/kg pri rođenju ili što je pre moguće nakon rođenja. Davanje hepatitis B imunoglobulina se može ponavljati sve do serokonverzije posle vakcinacije.

U svim navedenim situacijama, vakcinacija protiv hepatitis B virusa se strogo preporučuje. Prva doza vakcine se može dati istog dana kada i humani hepatitis B imunoglobulin, ali na drugom mestu aplikacije.

Osobama koje ne pokazuju imunološki odgovor (testiranjem se ne otkrivaju hepatitis B antitela) posle vakcinacije i kojima je stalna prevenција neophodna, može se razmotriti primena: kod odraslih 500 i.j. (10 mL), a kod dece 8 i.j. (0,16 mL)/kg, na svaka 2 meseca. Kao minimalni protektivni titar antitela se smatra 10 mi.j./mL.

Način primene

Lek Hepatect CP se mora primeniti intravenskom infuzijom sa početnom brzinom od 0,1 mL/kg/h u toku 10 minuta. Ako je podnošljivost dobra, brzina primene se može postepeno povećavati do maksimalne od 1 mL/kg/h.

Broj rešenja: 515-01-00807-15-001 od 17.02.2016. za lek Hepatect CP, rastvor za infuziju, 1 x 2mL, (50i.j./mL)

Broj rešenja: 515-01-00809-15-001 od 17.02.2016. za lek Hepatect CP, rastvor za infuziju, 1 x 10mL, (50i.j./mL)

Broj rešenja: 515-01-00810-15-001 od 17.02.2016. za lek Hepatect CP, rastvor za infuziju, 1 x 40mL, (50i.j./mL)

Klinička iskustva kod novorođenčadi čija je majka nosilac hepatitis B virusa, pokazuju da je podnošljivost dobra ako se intravenska infuzija primeni brzinom od 2 mL u okviru 5-15 minuta.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na humane imunoglobuline.

Preosetljivost na neku od pomoćnih supstanci ovog leka.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Tromboembolijske komplikacije dovode se u vezu sa primenom normalnih intravenskih imunoglobulina (IVIg). Zbog toga se preporučuje oprez naročito kod pacijenata koji imaju faktore rizika za pojavu tromboze.

Kod pacijenata se mora redovno pratiti nivo anti-HBs antitela u serumu.

Neka ozbiljna neželjena dejstva na lek mogu biti uzrokovana brzinom davanja infuzije. Preporučena brzina infuzije koja je navedena u odeljku "4.2 Način primene" mora biti strogo ispoštovana. Pacijenti moraju biti pod strogim nadzorom i pažljivim praćenjem na pojavu bilo kakvih simptoma tokom celog perioda primanja infuzije.

Odredene neželjene reakcije mogu se češće javiti:

- U slučaju velike brzine infuzije;
- kod pacijenata sa hipo- ili agamaglobulinemijom, sa ili bez IgA deficijencije.

Specifične alergijske reakcije su retke.

Hepatect CP sadrži IgA. Osobe koje imaju deficijenciju IgA imaju potencijal da stvore IgA antitela, i mogu imati anafilaktičke reakcije nakon primene komponenata krvi koje sadrže IgA. Lekar mora da izvrši procenu odnosa koristi primene leka Hepatect CP i potencijalnog rizika od reakcija preosetljivosti.

Retko, primena humanog hepatitis B imunoglobulina može da izazove pad krvnog pritiska sa anafilaktičkom reakcijom, čak i kod pacijenata koji su prethodno dobro podnosili terapiju imunoglobulinima.

Sumnja na alergijske ili anafilaktičke reakcije zahteva trenutni prekid primene leka. U slučaju šoka, treba primeniti uobičajenu anti-šok terapiju.

Transmisioni agensi

Standardne mere za prevenciju infekcija koje se mogu javiti kao posledica primene lekova proizvedenih iz ljudske krvi ili plazme, uključuje selekciju donora, skrining individualnih donacija i pulova plazme na specifične markere infekcije kao i primenu efikasnih proizvodnih postupaka u inaktivaciji /uklanjanju virusa.

Uprkos tome, kada se lekovi pripremljeni iz ljudske krvi ili plazme primenjuju, mogućnost prenosa infektivnih agenasa ne može se potpuno isključiti. Ovo se takođe odnosi i na nepoznate ili neotkrivene viruse i druge patogene.

Preduzete mere se mogu smatrati efektivnim za viruse sa omotačem kao što su HIV, HBV i HCV. Preduzete mere imaju ograničene vrenosti protiv virusa bez omotača kao što su HAV i parvovirus B19.

Postoje uverljiva klinička iskustva na osnovu kojih se smatra da primena imunoglobulina nije udružena sa

Broj rešenja: 515-01-00807-15-001 od 17.02.2016. za lek Hepatect CP, rastvor za infuziju, 1 x 2mL, (50i.j./mL)

Broj rešenja: 515-01-00809-15-001 od 17.02.2016. za lek Hepatect CP, rastvor za infuziju, 1 x 10mL, (50i.j./mL)

Broj rešenja: 515-01-00810-15-001 od 17.02.2016. za lek Hepatect CP, rastvor za infuziju, 1 x 40mL, (50i.j./mL)

transmisijom infekcije hepatitisom A ili parvovirusom B19, a takođe se predpostavlja da prisustvo antitela sadržanih u samom proizvodu doprinosi bezbednosti protiv virusa.

Važna preporuka je da se pri svakoj primeni leka Hepatect CP zabeleži ime pacijenta i serijski broj leka kako bi ostala veza između pacijenta i serije leka koji je pacijent primio.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Žive atenuirane virusne vakcine

Primena imunoglobulina može uticati na razvoj imunološkog odgovora na vakcine sa živim atenuiranim virusom, kao što su vakcine protiv rubeole, zauški, malih boginja i varičele u periodu do 3 meseca. Nakon primene ovog leka mora da prođe period od najmanje tri meseca do vakcinacije živim atenuiranim virusnim vakcinama.

Humani Hepatitis B imunoglobulin treba da bude primenjen tri ili četiri nedelje posle vakcinacije živim atenuiranim vakcinama. U slučaju da je primena humanog hepatitis B imunoglobulina neophodna pre isteka tri ili četiri nedelje od vakcinacije, treba primeniti revakcinaciju 3 meseca nakon primene humanog hepatitis B imunoglobulina.

Interakcija sa serološkim ispitivanjima

Nakon primene imunoglobulina javlja se prolazni porast pasivno prenetih antitela u krvi pacijenta što može dovesti do lažno pozitivnih rezultata seroloških testiranja.

Pasivna transmisija antitela na eritrocitne antigene, kao npr. A, B, D, mogu uticati na neke serološke testove za eritrocitna antitela, npr. na antiglobulinski test (*Coombs*-ov test).

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Bezbednost ovog leka kod trudnica nije ispitivana u kontrolisanim kliničkim studijama, i zbog toga se kod trudnica i dojilja mora primenjivati sa oprezom. Pokazalo se da intravenski imunoglobulin G prolazi kroz placentu, naročito u trećem trimestru.

Klinička iskustva u primeni imunoglobulina sugerišu da ne treba očekivati štetan uticaj na tok trudnoće, na fetus i /ili novorođenče.

Dojenje

Imunoglobulini se izlučuju u majčino mleko i mogu da doprinesu zaštiti novorođenčeta od patogena koji dolaze kroz mukožu.

Fertilitet

Klinička iskustva sa imunoglobulinima ukazuju da se ne očekuju štetan uticaj na fertilitet.

Broj rešenja: 515-01-00807-15-001 od 17.02.2016. za lek Hepatect CP, rastvor za infuziju, 1 x 2mL, (50i.j./mL)

Broj rešenja: 515-01-00809-15-001 od 17.02.2016. za lek Hepatect CP, rastvor za infuziju, 1 x 10mL, (50i.j./mL)

Broj rešenja: 515-01-00810-15-001 od 17.02.2016. za lek Hepatect CP, rastvor za infuziju, 1 x 40mL, (50i.j./mL)

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Sposobnost vožnje i rada na mašinama može biti smanjena ili oštećena nekim neželjenim reakcijama povezanim sa imunoglobulinima za intravensku upotrebu. Pacijenti koji osećaju neželjene reakcije treba da sačekaju da se oporave pre vožnje ili rada na mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Kao i drugi lekovi, i ovaj lek može imati neželjena dejstva, iako se ne moraju javiti kod svih pacijenata koji primenjuju ovaj lek.

Nema značajnih podataka iz kliničkih studija o učestalosti pojave neželjenih dejstava. Zabeležena neželjena dejstva su navedena prema sledećoj učestalosti:

Veoma česta ($\geq 1/10$); Česta ($\geq 1/100$ do $\leq 1/10$); Povremena ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$); Retka ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1000$); Veoma retka ($\leq 1/10\ 000$); Nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

| MedDRA Standardi prema klasi sistema organa | Neželjene reakcije | Učestalost |
|---|--|-------------|
| Imunološki poremećaji | Hipersenzitivnost | Retka |
| | Anafilaktički šok | Veoma retka |
| Poremećaji nervnog sistema | Glavobolja | Retka |
| Kardiološki poremećaji | Tahikardija | Retka |
| Vaskularni poremećaji | Hipotenzija | Retka |
| Gastrointestinalni poremećaji | Mučnina, povraćanje | Retka |
| Poremećaji na nivou kože i podkožnog tkiva | Kožne reakcije eritem, pruritus, svrab | Retke |
| Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva | Artralgija | Veoma retka |
| Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene | Groznica, mučnina, jeza | Retka |

Tokom terapije prevencije re-infekcije nakon transplantacije, veoma retki slučajevi netolerancije mogu biti povezani sa porastom intervala između davanja.

Pri primeni humanih normalnih imunoglobulina zabeleženi su slučajevi reverzibilnog aseptičnog meningitisa, reverzibilne hemolitičke anemije/hemolize, porast nivoa kreatinina u serumu i /ili akutna insuficijencija bubrega. Tromboembolijski događaji su prijavljeni kod starije populacije, pacijenata sa znacima cerebralne ili srčane ishemije, kao i osoba sa prekomernom telesnom masom i kod izrazito hipovolemičnih pacijenata.

Za bezbednosne informacije u vezi sa transmisijom infektivnih agenasa videti deo 4.4.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Broj rešenja: 515-01-00807-15-001 od 17.02.2016. za lek Hepatect CP, rastvor za infuziju, 1 x 2mL, (50i.j./mL)

Broj rešenja: 515-01-00809-15-001 od 17.02.2016. za lek Hepatect CP, rastvor za infuziju, 1 x 10mL, (50i.j./mL)

Broj rešenja: 515-01-00810-15-001 od 17.02.2016. za lek Hepatect CP, rastvor za infuziju, 1 x 40mL, (50i.j./mL)

Nacionalni Centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: 381 11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Posledice predoziranja nisu poznate.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: imunoserumi i imunoglobulini

ATC kod: J06BB04

Hepatitis B imunoglobulin, humani

Humani Hepatitis B imunoglobulin sadrži uglavnom imunoglobulin G (IgG) sa specifično visokim sadržajem antitela na hepatitis površinske antigene hepatitis virusa B (HBs).

5.2. Farmakokinetički podaci

Bioraspoloživost humanog imunoglobulina protiv hepatitisa B za intravensku primenu je kompletna i trenutna. IgG se brzo distribuira između plazme i ekstravaskularne tečnosti.

Hepatect CP ima poluvreme eliminacije oko 22 dana, što može da varira od pacijenta do pacijenta. IgG i IgG-kompleksi se razgrađuju u ćelijama retikuloendotelnog sistema.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Imunoglobulini su normalni sastojci ljudskog tela. Kod životinja, testiranje toksičnosti u jednoj dozi nema značaja jer veće doze dovode do preopterećenja. Testiranja sa ponovljenim toksičnim dozama i studije embrifetalne toksičnosti su neizvodljive zbog indukcije antitela i njihove interferencije. Efekti ovog leka na imunološki sistem novorođenčeta nisu ispitivani.

Broj rešenja: 515-01-00807-15-001 od 17.02.2016. za lek Hepatect CP, rastvor za infuziju, 1 x 2mL, (50i.j./mL)

Broj rešenja: 515-01-00809-15-001 od 17.02.2016. za lek Hepatect CP, rastvor za infuziju, 1 x 10mL, (50i.j./mL)

Broj rešenja: 515-01-00810-15-001 od 17.02.2016. za lek Hepatect CP, rastvor za infuziju, 1 x 40mL, (50i.j./mL)

Pošto kliničko iskustvo ne pokazuje nikakav nagoveštaj za kancerogene i mutagene efekte imunoglobulina, eksperimentalne studije se, naročito kod heterogenih vrsta, ne smatraju potrebnim.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Glicin, voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim medicinskim proizvodima. Ništa drugo se ne sme dodavati u rastvor Hepatect CP jer svaka promena u koncentraciji elektrolita ili pH može da dovede do taloženja ili denaturacije proteina.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Lek ne treba koristiti posle isteka datuma roka upotrebe koji je naznačen na kutiji Hepatect CP treba čuvati na temperaturi od +2 do + 8 °C, u originalnom pakovanju.

Ne zamrzavati.

Posle prvog otvaranja bočice rastvor se mora upotrebiti odmah.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Hepatect CP, 50i.j./mL, rastvor za infuziju, 1x2mL

Hepatect CP, 50i.j./mL, rastvor za infuziju, 1x10mL

Unutrašnje pakovanje je staklena bočica (tip II) sa bromobutil gumenim čepom (tip I) i aluminijumskim zatvaračem i zelenim flip-off poklopcem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica i Uputstvo za lek.

Hepatect CP, 50i.j./mL, rastvor za infuziju, 1x40mL

Unutrašnje pakovanje koje je staklena bočica (tip II) sa bromobutil gumenim čepom (tip I) i aluminijumskim zatvaračem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri upotrebi i odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Pre upotrebe, lek treba ostaviti da soptingne sobnu temperaturu.

Rastvor treba da bude bistar i bezbojan.

Ne koristiti rastvor koji je zamućen ili ima neki talog.

Neiskorišćeni lek ili otpadni materijal se odlaže u skladu sa važećim propisima.

Sve neupotrebljene ostatke leka ili pakovanja treba odložiti u skladu sa važećim lokalnim propisima.

Broj rešenja: 515-01-00807-15-001 od 17.02.2016. za lek Hepatect CP, rastvor za infuziju, 1 x 2mL, (50i.j./mL)

Broj rešenja: 515-01-00809-15-001 od 17.02.2016. za lek Hepatect CP, rastvor za infuziju, 1 x 10mL, (50i.j./mL)

Broj rešenja: 515-01-00810-15-001 od 17.02.2016. za lek Hepatect CP, rastvor za infuziju, 1 x 40mL, (50i.j./mL)

7. NOSILAC DOZVOLE

BEOHEM-3 D.O.O.
Trstenjakova 9.
Beograd - Rakovica

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Broj prve dozvole:

| | |
|---|--------------|
| <i>Hepatect CP, 50i.j./mL, rastvor za infuziju, 1x2mL:</i> | 4531/2010/12 |
| <i>Hepatect CP, 50i.j./mL, rastvor za infuziju, 1x10mL:</i> | 4532/2010/12 |
| <i>Hepatect CP, 50i.j./mL, rastvor za infuziju, 1x40mL:</i> | 4533/2010/12 |

Broj obnove dozvole:

| | |
|---|---------------------|
| <i>Hepatect CP, 50i.j./mL, rastvor za infuziju, 1x2mL:</i> | 515-01-00807-15-001 |
| <i>Hepatect CP, 50i.j./mL, rastvor za infuziju, 1x10mL:</i> | 515-01-00809-15-001 |
| <i>Hepatect CP, 50i.j./mL, rastvor za infuziju, 1x40mL:</i> | 515-01-00810-15-001 |

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Datum prve dozvole:

| | |
|---|-------------|
| <i>Hepatect CP, 50i.j./mL, rastvor za infuziju, 1x2mL:</i> | 14.10.2010. |
| <i>Hepatect CP, 50i.j./mL, rastvor za infuziju, 1x10mL:</i> | 14.10.2010. |
| <i>Hepatect CP, 50i.j./mL, rastvor za infuziju, 1x40mL:</i> | 14.10.2010. |

Datum obnove dozvole:

| | |
|---|-------------|
| <i>Hepatect CP, 50i.j./mL, rastvor za infuziju, 1x40mL:</i> | 17.02.2016. |
| <i>Hepatect CP, 50i.j./mL, rastvor za infuziju, 1x10mL:</i> | 17.02.2016. |
| <i>Hepatect CP, 50i.j./mL, rastvor za infuziju, 1x2mL:</i> | 17.02.2016. |

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2015.