

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Human Hepatitis B Immunoglobulin Kedrion, 180 i.j./mL, rastvor za injekciju
Human Hepatitis B Immunoglobulin Kedrion, 540 i.j./3mL, rastvor za injekciju

INN: hepatitis B imunoglobulin, humani

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca je humani hepatitis B imunoglobulin.

	Human Hepatitis B Immunoglobulin Kedrion 180 i.j./mL
Humani proteini	100-180 g/L
od kojih najmanje humanih imunoglobulina (IgG)	90%
Antitela na HBs antigen (anti - HBs) ne manje od	180 i.j./mL 180 i.j. u bočici od 1 mL 540 i.j. u bočici od 3 mL

Raspodela IgG antitela po potklasama:

IgG₁ 63,7 %

IgG₂ 31,8 %

IgG₃ 3,3 %

IgG₄ 1,2 %

Maksimalan sadržaj IgA 300 mikrograma/mL.
Sadržaj natrijuma: 3,9 mg/mL (0,170 mmol/mL).
Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Izgled leka: bistar ili slabo opalescentan rastvor, bezbojan ili blede žut ili svetlo braon; tokom čuvanja može doći do formiranja blagog zamućenja ili male količine vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Prevencija rekurentnih infekcija virusom hepatitisa B nakon transplantacije jetre usled oštećenja jetre izazvanog hepatitisom B.
- Imunoprofilaksa hepatitisa B:
 - Prilikom slučajne izloženosti neimunizovanih pojedinaca (uključujući i osobe kod koji nije izvršena kompletna vakcinacija ili čiji je status nepoznat)
 - Kod pacijenata na hemodijalizi, dok vakcinacija ne počne da deluje
 - Kod novorođenčadi čije su majke nosioci virusa hepatitisa B
 - Kod pojedinaca kod kojih se nije javio imunski odgovor (nema merljivih hepatitis B antitela) nakon vakcinacije i kod kojih je prevencija neophodna zbog kontinuiranog rizika od infekcije virusom hepatitisa B.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

- Prevenција rekurentnih infekcija virusom hepatitisa B nakon transplantacije jetre usled oštećenja jetre izazvanog hepatitisom B

Odrasli:

2000 i.j. svakih 15 dana.

Doziranje tokom dugotrajne terapije treba prilagoditi kako bi nivo HBsAg antitela u serumu bio iznad 100 i.j./L kod HBV-DNK negativnih pacijenata i iznad 500 i.j./L kod HBV-DNK pozitivnih pacijenata.

Pedijatrijska populacija:

Nema dostupnih podataka za pedijatrijsku populaciju.

- Imunoprofilaksa hepatitisa B

- prilikom slučajne izloženosti neimunizovanih pojedincima
Najmanje 500 i.j., u zavisnosti od intenziteta izloženosti, što je moguće pre nakon izlaganja, ako je moguće u roku od 24 do 72 sata.
- kod pacijenata na hemodijalizi
8-12 i.j./kg, maksimalno 500 i.j., svaka dva meseca sve dok ne dođe do serokonverzije nakon vakcinacije.
- kod novorođenčadi čije su majke nosioci virusa hepatitisa B, po rođenju ili što je moguće pre nakon rođenja
30-100 i.j./kg. Može biti potrebno da se primena hepatitisa B imunoglobulina mora ponoviti dok ne dođe do serokonverzije nakon vakcinacije.

U svim ovim situacijama, izrazito se preporučuje vakcinacija protiv hepatitisa B. Prva doza vakcine može se dati istog dana kada i humani hepatitis B imunoglobulin, ali na drugom mestu na telu.

Kod pojedinaca kod kojih se ne javi imunski odgovor (nema merljivih hepatitisa B antitela) nakon vakcinacije, i kod kojih je kontinuirana profilaksa neophodna, treba razmotriti primenu 500 i.j. kod odraslih i 8 i.j./kg kod dece svaka 2 meseca; smatra se da je minimalni zaštitni titar antitela 10m.i.j./mL.

Način primene

Human Hepatitis B Immunoglobulin Kedrion treba primeniti intramuskularnim putem.

Ako je potrebna velika zapremina (>2 mL kod dece ili >5 mL kod odraslih), preporučuje se primena u podeljenim dozama na različitim mestima na telu.

Kada je neophodna simultana vakcinacija, imunoglobulin i vakcinu treba primeniti na dva različita mesta na telu.

Ukoliko je intramuskularna primena kontraindikovana (kod poremećaja koagulacije), injekcija može da se primi potkožno ukoliko nijedan intravenski lek nije dostupan. Međutim mora se napomenuti da nema kliničkih podataka o efikasnosti koji podržavaju primenu leka potkožnim putem.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Preosetljivost na humane imunoglobuline.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Osigurati da se Human Hepatitis B Immunoglobulin Kedrion ne daje u krvni sud, zbog rizika od šoka.

Ako je primalac nosilac HBsAg, nema koristi od primene ovog leka. Prave reakcije preosetljivosti se javljaju retko.

Human Hepatitis B Immunoglobulin Kedrion sadrži male količine IgA. Kod pojedinaca sa deficitom IgA postoji mogućnost za razvoj IgA antitela i može doći do anafilaktičke reakcije nakon primene komponenti krvi koje sadrže IgA. Zbog toga lekar mora razmotriti korist od lečenja lekom Human Hepatitis B Immunoglobulin Kedrion nasuprot potencijalnom riziku od reakcije preosetljivosti.

Retko, humani hepatitis B imunoglobulin može izazvati pad krvnog pritiska sa anafilaktičkim šokom, čak i kod pacijenata koji su tolerisali prethodnu terapiju imunoglobulinom.

Sumnja na alergijsku ili anafilaktičku reakciju zahteva momentalni prekid primene injekcije. U slučaju šoka, treba primeniti standardnu medicinsku proceduru (antišok terapiju).

Ovaj lek sadrži 3,9 mg natrijuma po mililitru. U slučaju da sadržaj natrijuma prevazilazi 23 mg po dozi, savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

Standardne mere za prevenciju infekcija usled upotrebe lekova pripremljenih od humane krvi ili plazme uključuju selekciju donora, skrining individualnih donacija i pulova plazme na specifične markere infekcije kao i uvođenje efektivnih proizvodnih koraka za inaktivaciju/uklanjanje virusa.

Bez obzira na to, kada se primenjuju lekovi pripremljeni od humane krvi ili plazme, mogućnost prenosa infektivnih agenasa se ne može u potpunosti isključiti. Ovo važi i za nepoznate viruse ili viruse u razvoju kao i za ostale patogene.

Mere koje se preduzimaju se smatraju efikasnim protiv virusa sa omotačem kao što su HIV, HBV, HCV, i protiv virusa bez omotača kao što je HAV.

Mere koje se preduzimaju mogu biti ograničeno efikasne protiv virusa bez omotača kao što je parvovirus B19. Postoje ohrabrujuća klinička iskustva koja se odnose na izostanak prenošenja hepatitisa A ili parvovirusa B19 sa imunoglobulinima, a pretpostavlja se da sadržaj antitela značajno doprinosi bezbednosti od virusa.

Izrazito se preporučuje da se pri svakoj primeni leka Human Hepatitis B Immunoglobulin Kedrion kod pacijenta, zabeleži ime i broj serije leka, kako bi se napravila veza između pacijenta i serijskog broja leka.

Pedijatrijska populacija

Nisu potrebne posebne mere i praćenje pedijatrijske populacije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Žive atenuisane virusne vakcine

Primena imunoglobulina može umanjiti efikasnost živih atenuisanih virusnih vakcina kao što su vakcine protiv morbila, rubele, zauški i varicela u periodu od najmanje 6 nedelja do 3 meseca.

Nakon primene ovog leka, mora da prođe period od tri meseca pre vakcinacije sa živim atenuisanim virusnim vakcinama.

Humani hepatitis B imunoglobulin B treba primeniti tri do četiri nedelje nakon vakcinacije takvim živim atenuisanim vakcinama; u slučaju da je primena humanog hepatitis B imunoglobulina neophodna u roku od tri do četiri nedelje nakon vakcinacije, onda revakcinaciju treba uraditi tri meseca nakon primene humanog hepatitis B imunoglobulina.

Interferenca sa serološkim testovima

Posle injektovanja imunoglobulina prolazno povećanje različitih pasivno unetih antitela u krv pacijenta može proizvesti lažno pozitivne rezultate u serološkim testovima. Pasivna transmisija antitela na antigene

eritrocita, npr. A, B, D može interferirati sa pojedinim serološkim testovima za antitela na crvene krvne ćelije npr. direktni antiglobulinski test (DAT, direktni *Coombs*-ov test).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Bezbednost primene ovog leka kod trudnica nije ispitana u kontrolisanim kliničkim studijama, te se zbog toga samo sa oprezom može dati trudnicama i dojiljama. Klinička iskustva sa imunoglobulinima pokazuju da ne treba očekivati štetne efekte na trudnoću, fetus ili novorođenče.

Dojenje

Imunoglobulini se izlučuju u mleko i mogu da doprinesu zaštiti novorođenčeta od patogena.

Plodnost

Klinička iskustva sa imunoglobulinima pokazuju da ne treba očekivati štetne efekte na fertilitet.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Human Hepatitis B Immunoglobulin Kedrion nema uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Tabela koja je ovde prikazana je prema klasifikaciji MedDRA Klasa sistema organa.

Učestalost neželjenih dejstava je navedena prema sledećoj klasifikaciji: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznate učestalosti (ne može biti procenjeno na osnovu dostupnih podataka).

Nema robusnih podataka o učestalosti neželjenih dejstava iz kliničkih studija. Zabeležena su sledeća neželjena dejstva:

MedDRA- baza podataka klasa sistema organa	Neželjena dejstva	Učestalost
Poremećaji imunskog sistema	Preosetljivost	Nije poznato
	Anafilaktički šok	Nije poznato
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Nije poznato
Kardiološki poremećaji	Tahikardija	Nije poznato
Vaskularni poremećaji	Hipotenzija	Nije poznato
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina	Nije poznato
	Povraćanje	Veoma retko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Kožne reakcije	Nije poznato
	Eritem	Nije poznato
	Svrab	Nije poznato

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Artralgija	Nije poznato
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Povišena telesna temperatura	Nije poznato
	Slabost	Nije poznato
	Jeza	Nije poznato
	Na mestu injektovanja: bol	Povremeno
	Na mestu injektovanja oticanje, eritem, otvrdnuće, toplina, svrab, osip, svrab	Nije poznato

Za informacije o bezbednosti leka u pogledu mogućnosti prenosa infekcije, pogledajte odeljak 4.4.

Pedijatrijska populacija

Ne očekuje se da su učestalost, vrste i ozbiljnost neželjenih reakcija kod dece drugačije nego kod odraslih.

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
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema poznatih posledica predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunoserumi i imunoglobulini; Imunoglobulini, specifični

ATC šifra: J06BB04

Humani hepatitis B imunoglobulin B sadrži uglavnom imunoglobulin G (IgG) sa specifično visokim sadržajem antitela protiv površinskog antigena virusa hepatitisa B (HBs).

Studija sprovedena na pojedincima negativnim na HBsAg kojima je transplantirana jetra nakon infekcije HBV, dokazala je efikasnost leka Human Hepatitis B Immunoglobulin Kedrion u održavanju nivoa anti HBs antitela iznad 100 i.j./L. U ovoj studiji Human Hepatitis B Immunoglobulin Kedrion je primenjivan u dozama od 2000- 2160 i.j. (u zavisnosti od veličine pakovanja), svakih 15 dana u periodu od šest meseci. Prosečni nivoi anti HBsAg antitela, mereni pre svake od dvanaest primena bili su iznad granice prihvatljivosti (390 i.j./L za koncentracije 334 i.j./mL sa minimalnom koncentracijom od 109 i.j./mL i 403 i.j./mL za koncentraciju 180 i.j. sa minimalnim nivoom 106 i.j./L).

Pedijatrijska populacija

Objavljeni podaci koji se odnose na studije efikasnosti i bezbednosti ne pokazuju značajno velike razlike između odraslih i dece koja boluju od iste bolesti.

5.2. Farmakokinetički podaci

Humani hepatitis B imunoglobulin za intramuskularnu upotrebu je bioraspoloživ u cirkulaciji primaoca sa zaostatkom od 2 do 3 dana.

Poluvreme eliminacije humanog hepatitsa B imunoglobulina je oko 3-4 nedelje. Poluvreme eliminacije varira od pacijenta do pacijenta.

IgG i IgG kompleksi se razgrađuju u retikuloendotelijalnom sistemu.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Imunoglobulini su normalni konstituenti ljudskog tela. Pored toga, dok primena imunoglobulina u studijama na životinjama može dovesti do formiranja antitela, pretklinički podaci o bezbednosti su ograničeni. U svakom slučaju, ograničene studije na životinjama nisu pokazale naročit rizik za ljude u odnosu na studije akutne i subakutne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Glicin

Natrijum-hlorid

Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Lek Human Hepatitis B Immunoglobulin Kedrion se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Rok upotrebe leka nakon prvog otvaranja: upotrebiti odmah.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru na temperaturi između 2°C i 8°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Ne zamrzavati.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka / rekonstrukcije / razblaživanja videte odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bočica (staklo tip I) sa gumenim zatvaračem od halogenobutilgume (tip I) i kapićom (aluminijum) i poklopcem (polipropilen).

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

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Ovaj lek treba izneti na sobnu temperaturu pre upotrebe.

Bočice: sklonite centralnu zaštitu sa gumenog zatvarača i sipajte rastvor pomoću injekcionog šprica,

Zamenite iglu i injektujte.

Kada se rastvor jednom izvuče iz bočice u špric, lek se mora odmah upotrebiti.

Pažnja: pre nego što date injekciju, morate proveriti da nije došlo do penetracije u krvni sud.

Rastvor je bistar ili slabo opalescentan, bezbojan ili bledo žut ili svetlo braon. Ne koristite rastvore koji su zamućeni ili sadrže talog.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materiala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

MAGNA MEDICA D.O.O. BEOGRAD-NOVI BEOGRAD
Milutina Milankovića 7b, Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Human Hepatitis B Immunoglobulin Kedrion, 180 i.j./mL, rastvor za injekciju: 515-01-02446-17-001
Human Hepatitis B Immunoglobulin Kedrion, 540 i.j./3mL, rastvor za injekciju: 515-01-02448-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Human Hepatitis B Immunoglobulin Kedrion, 180 i.j./mL, rastvor za injekciju: 25.10.2017.
Human Hepatitis B Immunoglobulin Kedrion, 540 i.j./3mL, rastvor za injekciju: 25.10.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar 2017.

Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovan u skladu sa Rešenjem broj: 515-14-00476-2017-8-003 od 26.12.2017.