

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hepatect CP

50 IU/ml инфузионен разтвор

Хепатект

CP 50 IU/ml инфузионен разтвор

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20090215
Разрешение №	BG/HA/HA-50575
Одобрение №	27-05-2020

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Човешки имуноглобулин против хепатит В.

Човешки белтък 50 g/l, от които поне 96% е IgG, със съдържание на антитела срещу повърхностния антиген (HBs) на хепатит В вируса от 50 IU/ml

Всеки флакон от 2 ml съдържа: 100 IU

Всеки флакон от 10 ml съдържа: 500 IU

Всеки флакон от 40 ml съдържа: 2000 IU

Всеки флакон от 100 ml съдържа: 5000 IU

Разпределение на класовете IgG (прибл. стойности):

IgG1: 59%

IgG2: 35 %

IgG3: 3%

IgG4: 3%

Максималното съдържание на IgA е 2 000 micrograms/ml.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

Разтворът е бистър или леко опалесцентен и безцветен до бледожълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Профилактика на реинфекция с вируса на хепатит В след чернодробна трансплантация по повод индуцирана от хепатит В чернодробна недостатъчност.

Имунопрофилактика на хепатит В

- При случайна експозиция на неимунизирани лица (включително хора, чиято ваксинация е незавършена или е с неизвестен статус).

- При пациенти на хемодиализа, докато ваксинацията стане ефективна.



- При новородено от майка-носителка на вируса на хепатит В.

- При лица, които не са показали имунен отговор (липса на откриваеми антитела срещу хепатит В) след ваксинация и за които е необходима продължителна профилактика поради продължителен риск от инфектиране с хепатит В.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Профилактика на реинфекция с хепатит В вирус след чернодробна трансплантация по повод на индуцирана от хепатит В чернодробна недостатъчност:

При възрастни:

10 000 IU в деня на трансплантацията периперативно, а след това 2000-10 000 IU (40-200 ml)/дневно в продължение на 7 дни и колкото е необходимо за да се поддържат нивата на антителата над 100-150 IU/l при пациенти, негативни за HBV-ДНК, и над 500 IU/l при пациенти, позитивни за HBV-ДНК.

При деца:

Дозировката трябва да се коригира съобразно повърхността на тялото на база 10 000 IU/1,73 m².

Имунопрофилактика на хепатит В:

- Профилактика на хепатит В при случайна експозиция на неимунизирани лица:
- Поне 500 IU (10 ml) в зависимост от интензитета на експозицията, колкото е възможно по-скоро след експозицията, и за предпочитане в рамките на 24 - 72 часа.
- Имунопрофилактика на хепатит В при пациенти на хемодиализа:
- 8-12 IU (0,16-0,24 ml)/kg с максимум от 500 IU (10 ml) на всеки 2 месеца до сероконверсия след ваксинацията.
- Профилактика на хепатит В при новородено от майка-носителка на вируса на хепатит В при раждането или колкото е възможно по-скоро след раждането: 30-100 IU (0,6-2 ml)/kg. Приложението на имуноглобулин против хепатит В може да се повтаря до настъпване на сероконверсия след ваксинацията.

При всички тези ситуации силно се препоръчва ваксинацията срещу хепатит В вирус. Първата ваксинална доза може да се инжектира на същия ден като имуноглобулина против хепатит В, но на различно място.

При лицата, които не показват имунен отговор (липса на откриваеми анти-хепатит В антитела) след ваксинация и за които е необходима продължителна профилактика, може да се има предвид приложението на 500 IU (10 ml) на възрастни и 8 IU (0,16 ml)/kg на деца всеки 2 месеца, като се счита, че минималният титър на протективни антитела е 10 mIU/ml.

Чернодробно увреждане

Няма налични доказателства, предполагащи необходимост от коригиране на дозата.

Бъбречно увреждане

Без коригиране на дозата, освен ако не е клинично необходимо, вижте точка 4.4

Пациенти в старческа възраст

Без коригиране на дозата, освен ако не е клинично необходимо, вижте точка 4.4



Начин на приложение

Интравенозно приложение

Хепатект СР трябва да се инфузира интравенозно с начална скорост от 0,1 ml/kg/час за 10 минути. Вижте точка 4.4. В случай на нежелана лекарствена реакция трябва да се намали скоростта на приложение или да се спре инфузията. Ако се понася добре, скоростта на приложение може да се повишава постепенно до максимум от 1 ml/kg/час.

Клиничният опит при новородени от майки-носителки на вируса на хепатит В показва, че интравенозният Хепатект СР, използван при скорост на инфузия от 2 ml за 5 до 15 минути, също се понася добре.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към човешки имуноглобулин.
- Пациенти със селективен дефицит на IgA, които развиват антитела към IgA, тъй като приложението на лекарствен продукт, съдържащ IgA, може да доведе до анафилаксия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследяване

За подобряване на проследяването на биологични лекарствени продукти, името и партидният номер на прилагания лекарствен продукт трябва да са ясно записани.

Предпазни мерки при употреба

Проследяване на нивата на анти-HBs антитела:

Пациентите трябва да се проследяват редовно за серумните нива на анти-HBs антитела. Дозировката трябва да се коригира така, че да се поддържат терапевтични нива на антителата и да се избегне получаване на недостатъчна доза (вж. точка 4.2).

Възможните усложнения често могат да бъдат избегнати, като се провери, че пациентите:

- не са свръхчувствителни към човешки имуноглобулини чрез първоначално бавно инжектиране на Хепатект СР (0,1 ml/kg/час).
- се наблюдават внимателно за каквито и да било симптоми през целия период на инфузията. По-специално пациентите, които не са получавали никога лекарствени продукти с човешки имуноглобулин, пациентите, при които един имуноглобулинов лекарствен продукт се сменя с друг, или когато е имало дълъг интервал след предходната инфузия. Такива пациенти трябва да се наблюдават в болницата по време на първата инфузия и през първия час след нея, за да се открият възможни признаци на нежелана лекарствена реакция. Всички други пациенти трябва да се наблюдават в продължение на поне 20 минути след приложението на лекарствения продукт.

Интравенозното приложение на човешки имуноглобулин, особено когато се прилага в по-високи дози, налага:

- достатъчна хидратация преди започване на интравенозната инфузия на човешки имуноглобулини;
- проследяване на отделената урина;
- проследяване на нивата на серумния креатинин;
- избягване на съпътстваща употреба на бримкови диуретици (вж. точка 4.5)



В случай на нежелана лекарствена реакция трябва да се намали скоростта на приложение или да се спре инфузията. Необходимото лечение зависи от вида и от тежестта на нежеланата реакция.

Реакции, свързани с инфузионното прилагане

Определени нежелани реакции (напр. главоболие, зачервяване, студени тръпки, мигалгия, хрипове, тахикардия, болка в кръста, гадене и ниско кръвно налягане) може да са свързани със скоростта на инфузия. Препоръчваната скорост на инфузия, посочена в точка 4.2 „Начин на приложение“, трябва да се следва внимателно. Пациентите трябва да се проследяват стриктно и да се наблюдават внимателно за каквито и да е симптоми през периода на инфузия.

Нежелани реакции може да настъпват по-често

- в случай на висока скорост на инфузията,
- при пациенти с хипо- или агамаглобулинемия със или без IgA дефицит.
- при пациенти, получаващи за първи път човешки имуноглобулин или, в редки случаи, когато се преминава от един към друг лекарствен продукт от човешки имуноглобулин или когато има дълъг интервал след предходната инфузия,
- при пациенти с нелекувана инфекция или хронично възпаление.

Свръхчувствителност

Реакциите на свръхчувствителност са редки.

Хепатект СР съдържа малко количество IgA. Индивидите, които са с дефицит на IgA, имат потенциал за образуване на анти-IgA антитела и могат да имат анафилактични реакции след приложение на кръвни компоненти, съдържащи IgA. Следователно лекарят трябва да прецени ползата от лечението с Хепатект СР спрямо потенциалния риск от реакции на свръхчувствителност.

В редки случаи имуноглобулините против хепатит В могат да индуцират понижаване на кръвното налягане с анафилактична реакция дори при пациенти, които са понасяли предходното лечение с имуноглобулин.

Подозрението за алергични или анафилактичен тип реакции налага незабавно спиране на инжекцията. В случай на шок трябва да се прилага стандартното лечение за шок.

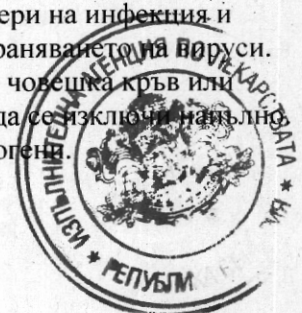
Взаимодействие със серологични изследвания

След прилагането на имуноглобулин временното покачване на различни пасивно внесени антитела в кръвта на пациентите може да доведе до фалшиво положителни резултати при серологични изследвания.

Пасивното пренасяне на антитела срещу еритроцитни антигени, напр. А, В, D, може да повлияе резултатите от някои серологични изследвания за антитела срещу червените кръвни клетки, например при директния антиглобулинов тест (DAT, директен тест на Coombs).

Преносими инфекциозни агенти

Стандартните мерки за предотвратяване на инфекциите в резултат на употребата на лекарствени продукти, получени от човешка кръв или плазма, включват подбор на дарителите, скрининг на индивидуалните кръводарявания и на сборната плазма за специфични маркери на инфекция и включването на ефективни производствени стъпки за инактивирането/отстраняването на вируси. Независимо от това, когато се прилагат лекарствени продукти, получени от човешка кръв или плазма, възможността за предаване на инфекциозни причинители не може да се изключи напълно. Това се отнася също до неизвестни или новопоявили се вируси и други патогени.



Предприетите мерки се считат за ефективни спрямо вируси с обвивка като вируса на придобитата имунна недостатъчност (HIV), вируса на хепатит В (HBV) и вируса на хепатит С (HCV). Предприетите мерки могат да са с ограничена ефективност срещу необвити вируси като вируса на хепатит А (HAV) и парвовирус В19.

Натрупват се потвърдителни клинични данни по отношение липсата на предаване на хепатит А или парвовирус В19 с имуноглобулините и също така се приема, че съдържанието на антитела значително допринася за вирусологичната безопасност.

Следните нежелани реакции са били свързвани с употреба на човешки нормален имуноглобулин за интравенозно приложение (IVIg):

Тромбоемболия

Има клинични данни за връзка между приложението на IVIg и тромбоемболични събития като инфаркт на миокарда, мозъчно-съдови инциденти (включително инсулт), белодробна емболия и дълбоки венозни тромбози, за които се счита, че са свързани с относително повишаване на вискозитета на кръвта поради високия приток на имуноглобулини при рискови пациенти. Трябва да се внимава при предписване и инфузия на IVIg при пациенти със затлъстяване и при такива със съществуващи рискови фактори за тромботични събития (като например напреднала възраст, хипертония, захарен диабет и анамнез за съдово заболяване или за тромботични епизоди, пациенти с придобити или наследствени тромбофилични нарушения, пациенти с продължителна имобилизация, пациенти с тежка хиповолемия, пациенти със заболявания, повишаващи вискозитета на кръвта).

При пациенти с риск за тромбоемболични нежелани лекарствени реакции, IVIg продукти трябва да се прилага при минималната практически възможна скорост на инфузия и доза.

Остра бъбречна недостатъчност

При пациенти, получаващи лечение с IVIg, са съобщавани случаи на остра бъбречна недостатъчност. В повечето случаи са били идентифицирани рисковите фактори като съществуваща бъбречна недостатъчност, захарен диабет, хиповолемия, наднормено тегло, съпътстващо приложение на нефротоксични лекарствени продукти или възраст над 65 години.

Оценка на бъбречните параметри, особено при пациенти, за които се смята, че са с по-висок потенциален риск за развиване на бъбречна недостатъчност, трябва да се направи преди инфузия на интравенозни човешки имуноглобулини и след това на подходящи интервали. При пациенти с риск за остра бъбречна недостатъчност, лекарствените продукти от човешки имуноглобулин за интравенозно приложение трябва да се прилагат при минимална скорост на инфузия и минималната приложима доза. В случай на бъбречно увреждане трябва да се обмисли спиране на IVIg.

Въпреки че съобщенията за бъбречни нарушения и остра бъбречна недостатъчност са били свързани с употребата на много от разрешените за употреба IVIg продукти, съдържащи различни помощни вещества като захароза, глюкоза и малтоза, тези, които съдържат захароза като стабилизатор, са причинили непропорционален дял от общия брой случаи.

При рискови пациенти може да се обмисли използването на продукти с интравенозни човешки имуноглобулини, които не съдържат тези помощни вещества. Хепатект СР не съдържа захароза, малтоза или глюкоза.

Синдром на асептичен менингит (СAМ)

Наблюдавани са случаи на синдром на асептичен менингит във връзка с лечение с IVIg. Синдромът обикновено започва в рамките на няколко часа до 2 дни след лечение с IVIg. Изследванията на цереброспинална течност често са положителни с плеоцитоза до няколко хиляди клетки на mm^3 , основно от гранулоцитния ред, и повишени нива на белтък до няколко стотини mg/dl .



Синдромът на асептичен менингит може да се наблюдава по-често във връзка с лечение с високи дози (2 g/kg) IVIg.

На пациенти, проявили такива признаци и симптоми, трябва да бъде направен пълен неврологичен преглед, включително изследвания на цереброспиналната течност, за да се изключат други причини за менингита.

Прекратяването на лечението с интравенозни човешки имуноглобулини е довеждало до ремисия на синдрома на асептичен менингит в рамките на няколко дни без последствия.

Хемолитична анемия

Продуктите от IVIg може да съдържат кръвнотрупови антитела, които могат да действат като хемолитини и да индуцират *in vivo* покриване на червените кръвни клетки с имуноглобулин, причинявайки положителна директна антиглобулинова реакция (тест на Coombs) и в редки случаи - хемолиза. Хемолитична анемия може да се развие вследствие на лечение с интравенозен човешки имуноглобулин поради повишена секвестрация на червените кръвни клетки. Пациентите, на които се вливат IVIg, трябва да бъдат наблюдавани за клинични признаци и симптоми на хемолиза. (вж. точка 4.8).

Неутропения/левкопения.

След лечение с IVIg е съобщавано преходно намаляване на броя на неутрофилите и/или епизоди на неутропения, понякога тежки. Това обикновено настъпва в рамките на часове или дни след приложение на IVIg и отзвучава спонтанно в рамките на 7 до 14 дни.

Свързано с трансфузия остро белодробно увреждане (СТОБУ)

При пациенти, получаващи IVIg, е имало съобщения за остър некардиогенен белодробен едем [Свързано с трансфузия остро белодробно увреждане (СТОБУ)]. СТОБУ се характеризира с тежка хипоксия, диспнея, тахипнея, цианоза, фебрилитет и хипотония. Симптомите на СТОБУ обикновено се развиват по време на или в рамките на 6 часа от трансфузията, често в рамките на 1-2 часа. По тази причина получаващите интравенозен човешки имуноглобулин трябва да бъдат наблюдавани за белодробни нежелани реакции и в случай, че се появят такива, инфузията на интравенозен човешки имуноглобулин трябва да бъде прекратена незабавно. СТОБУ е потенциално животозастрашаващо състояние, което налага незабавно лечение в интензивно отделение.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Живи атенюирани вирусни ваксини

Приложението на имуноглобулини може да намали ефективността на живи атенюирани вирусни ваксини като рубеола, заушка, морбили и варицела за период от най-малко 6 седмици и до 3 месеца. След приложението на този продукт трябва да измине интервал от 3 месеца преди ваксинация с живи атенюирани вирусни ваксини. В случай на ваксина против морбили това нарушение може да персистира до 1 година. По тази причина пациентите, получаващи ваксина против морбили, трябва да бъдат проверени за статуса по отношение на антителата.

Бримкови диуретици

Избягване на едновременно приложение на бримкови диуретици.

Педиатрична популация

Посочените взаимодействия се отнасят за възрастни и за деца.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност



Безопасността на този лекарствен продукт за употреба при хора по време на бременност не е установена в контролирани клинични проучвания, поради което трябва да бъде прилаган с повишено внимание при бременни жени и кърмачки. Доказано е, че интравенозни продукти с имуноглобулин G преминават през плацентата, което е по-силно изразено по време на третия триместър. Клиничният опит с имуноглобулини предполага, че не се очакват никакви вредни ефекти върху хода на бременността или върху фетуса и новороденото.

Кърмене

Имуноглобулините се екскретират в човешката кърма. Не се очакват негативни ефекти при кърмени новородени/кърмачета.

Фертилитет

Клиничният опит с имуноглобулини предполага, че не се очакват вредни ефекти върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Хепатект СР повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, при които възникват нежелани лекарствени реакции по време на лечение, трябва да изчакат тяхното отшумяване, преди да шофират или да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Нежеланите лекарствени реакции, причинени от човешки нормални имуноглобулини (посочени с намаляваща честота) включват (вж. също точка 4.4):

- студени тръпки, главоболие, замаяване, висока температура, повръщане, алергични реакции, гадене, артралгия, ниско кръвно налягане и умерено силна болка в кръста;
- обратими хемолитични реакции; особено при пациенти с кръвни групи А, В и АВ и (рядко) хемолитична анемия, налагаща трансфузия;
- (рядко) внезапно спадане на кръвното налягане и в изолирани случаи, анафилактичен шок, дори когато пациентът не е имал данни за свръхчувствителност при предходно приложение;
- (рядко) преходни кожни реакции (включително лупус еритематозус - с неизвестна честота);
- (много рядко) тромбоемболични реакции като например инфаркт на миокарда, инсулт, белодробна емболия, дълбоки венозни тромбози;
- случаи на обратим асептичен менингит;
- случаи на повишено ниво на серумния креатинин и/или проява на остра бъбречна недостатъчност;
- случаи на свързано с трансфузия остро белодробно увреждане (СТОБУ).

Табличен списък на нежеланите реакции:

Представената по-долу таблица е в съответствие със системно-органната класификация на MedDRA (системно-органен клас и предпочитан термин по честота). Честотата е определена съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нежелани реакции, проявени при клинични проучвания:

В четири клинични проучвания не са установени никакви нежелани реакции, свързани с Хепатект СР.

Нежелани реакции от постмаркетингов опит и неинтервенционални проучвания (с неизвестна честота - от наличните данни не може да бъде направена оценка):



MedDRA-база данни на системо-органи класове	Нежелани реакции
Нарушения на имунната система	Анафилактичен шок, свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Главоболие, замайване
Сърдечни нарушения	Тахикардия
Съдови нарушения	Хипотония
Стомашно-чревни нарушения	Гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Кожна реакция, обрив, пруритус
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия, неразположение

За безопасността по отношение на трансмисивни инфекции вижте точка 4.4.

Педиатрична популация

Очаква се, нежеланите лекарствени реакции при деца да са същите като при възрастни пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителната агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София,

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Предозирането може да доведе до обемно претоварване и хипервискозитет, особено при рискови пациенти, включително пациенти в старческа възраст или такива със сърдечни или бъбречни нарушения (вж. точка 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имунни серуми и имуноглобулини / специфични имуноглобулини / Имуноглобулин против хепатит В
АТС код: J06BB04

Човешкият имуноглобулин против хепатит В съдържа основно имуноглобулин G (IgG) със специфично високо съдържание на антитела срещу повърхностния антиген на хепатит В вирус (HBs).

5.2 Фармакокинетични свойства

Бионаличността на човешкия имуноглобулин против хепатит В за интравенозно приложение е пълна и незабавна. IgG бързо се разпределя между плазмата и екстраваскуларната течност.



Хепатект СР има полуживот от около 22 дни. Този полуживот може да варира от пациент до пациент. IgG и IgG-комплексите се разграждат в клетките на ретикулоендотелната система.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Имуноглобулините са нормални съставки на човешкия организъм. Изследването на токсичност на повторните дози и проучванията за ембрио-фетална токсичност са непрактични поради индукцията на и взаимодействието с антитела. Не са проучвани ефектите на продукта върху имунната система на новороденото.

Тъй като клиничният опит не дава никакви опасения за туморогенни или мутагенни ефекти на имуноглобулините, експерименталните проучвания, особено при хетероложни видове, не се считат за необходими.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Глицин
вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или каквито и да е други IVIg продукти.

Не трябва да се прибавят никакви други вещества към разтвора Хепатект СР, тъй като всяка промяна в концентрацията на електролитите или на рН може да доведе до преципитация и денатурация на белтъците.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Данни за опаковката

Хепатект СР е готов за употреба инфузионен разтвор, предлаган във флакони (тип II стъкло) с гумена запушалка (бромобутил) и капачка (алуминиева):

Опаковка с 1 флакон, съдържащ 2 ml, 10 ml, 40 ml или 100 ml разтвор.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Продуктът трябва да се остави да достигне стайна или телесна температура преди употреба.
Разтворът трябва да се прилага незабавно след отваряне на флакона.

Разтворът трябва да е бистър или леко опалесцентен и безцветен до бледожълт.

Не използвайте разтвори, които са мътни или имат отлагания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Biotest Pharma GmbH,
Landsteinerstrasse 5,
63303 Dreieich,
Германия
Тел.: (49) 6103 801 0
Факс: (49) 6103 801 150
Имейл: mail@biotest.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20090215

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20.05.2009 г./16.03.2010 г./27.01.2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2019

