

Navodilo za uporabo

Hepatect CP 50 i.e./ml raztopina za infundiranje

humani imunoglobulin proti hepatitisu B za intravensko uporabo

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Hepatect CP in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hepatect CP
3. Kako uporabljati zdravilo Hepatect CP
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Hepatect CP
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Hepatect CP in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Hepatect CP vsebuje učinkovino humani imunoglobulin proti hepatitisu B, ki vas lahko varuje pred hepatitisom B. Hepatitis B je vnetje jeter, ki ga povzroča virus hepatitisa B. Hepatect CP je raztopina za infundiranje (v žilo) in je na voljo v vialah, ki vsebujejo 2 ml (100 mednarodnih enot [i.e.]), 10 ml (500 i.e.), 40 ml (2000 i.e.) in 100 ml (5000 i.e.).

Zdravilo Hepatect CP uporabljamo za to, da zagotovimo takojšnjo in dolgoročno imunost (zaščito) in s tem:

- preprečimo okužbo s hepatitisom B pri bolnikih, ki niso bili cepljeni ali dokončno cepljeni proti hepatitisu B in jim grozi nevarnost okužbe s hepatitisom B,
- preprečimo okužbo presajenih jeter pri bolnikih, pri katerih je bilo testiranje za hepatitis B pozitivno,
- zavarujemo novorojenčke, katerih matere so okužene z virusom hepatitisa B,
- zavarujemo bolnike, ki jim cepljenje proti hepatitisu B ni dalo zadostne zaščite.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hepatect CP

Ne uporabljajte zdravila Hepatect CP

- če ste alergični na humani imunoglobulin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate pomanjkanje imunoglobulina A (IgA), še posebej, če imate v krvi protitelesa proti IgA, saj bi to lahko privedlo do anafilaksije.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Hepatect CP se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:

- doslej niste prejeli tega zdravila ali če je preteklo dalj časa (na primer več tednov), odkar ste ga zadnjič prejeli (med infuzijo in eno uro po njej boste morali biti pod skrbnim nadzorom),

- ste nedavno prejeli zdravilo Hepatect CP (med infuzijo in najmanj 20 minut po njej boste morali biti pod nadzorom),
- imate nezdravljeno okužbo ali osnovno kronično vnetje,
- ste v preteklosti imeli reakcijo na druga protitelesa (v redkih primerih obstaja tveganje za alergijske reakcije),
- imate ali ste imeli motnje v delovanju ledvic,
- ste dobili zdravila, ki utegnejo škodovati ledvicam (če se delovanje ledvic poslabša, bo morda potrebno prekiniti zdravljenje z zdravilom Hepatect CP).

Zdravnik bo posebej pozoren, če imate prekomerno telesno maso, ste starejši, če imate sladkorno bolezen ali če imate visok krvni tlak, zmanjšan volumen krvi (hipovolemija), če je kri gostejša kot normalno (visoka viskoznost krvi), če ste dlje časa morali ležati v postelji ali ste bili nepokretni (imobilizacija), če imate težave z ožiljem (žilne bolezni) ali druga tveganja za trombotične dogodke (krvni strdki).

Ne pozabite – reakcije

Med infundiranjem zdravila Hepatect CP vas bodo skrbno nadzorovali, da ne bi prišlo do reakcije (npr. anafilaksije). Zdravnik bo spremljal hitrost infundiranja, da bo le ta primerna za vas.

Če boste med infuzijo zdravila Hepatect CP opazili katerega koli od naslednjih znakov reakcije, na primer glavobol, pordevanje, mrzlico, bolečine v mišicah, piskanje v pljučih, pospešen srčni utrip, bolečino v križu, siljenje na bruhanje ali nizek krvni tlak, takoj obvestite zdravnika. Zdravnik se lahko odloči, da bo zmanjšal hitrost infundiranja ali popolnoma ustavil infuzijo.

Informacija o prenašanju povzročiteljev okužb

Zdravilo Hepatect CP je izdelano iz človeške plazme (tekoči del krvi).

Če so zdravila izdelana iz človeške krvi ali plazme, se uvedejo določeni ukrepi, da se prepreči prenašanje okužb na bolnike.

Ti vključujejo:

- skrbno izbiro darovalcev krvi in plazme za izključitev možnih prenašalcev okužb,
- testiranje posameznih darovanj in zbirov plazme za znake virusov/okužb,
- vključitev korakov pri obdelavi krvi ali plazme, ki lahko inaktivirajo ali odstranijo viruse.

Kljub tem ukrepom pri uporabi zdravil, izdelanih iz človeške krvi ali plazme ni mogoče povsem izključiti možnosti prenosa okužbe. To velja tudi za doslej še neznane ali porajajoče se viruse ali druge vrste okužb.

Ti ukrepi se smatrajo za učinkovite pri virusih z ovojnico, kot so virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV), virus hepatitisa B in hepatitisa C.

Uvedeni ukrepi so lahko manj koristni proti virusom brez ovojnice, kot sta virus hepatitisa A in parvovirus B19.

Imunoglobulinov ne povezujejo z okužbami s hepatitisom A ali parvovirusom B19 morda zato, ker protitelesa v tem zdravilu varujejo pred temi okužbami.

Zelo priporočljivo je, da se vsakič, ko prejmete odmerek zdravila Hepatect CP, zapišeta ime in številka serije zdravila za vodenje evidence uporabljenih serij.

Druga zdravila in zdravilo Hepatect CP

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Hepatect CP lahko zmanjša učinkovitost nekaterih cepiv, na primer cepiv proti:

- ošpicam,
- rdečkam,
- mumpsu,
- noricam.

Možno je, da boste morali počakati do tri mesece, preden lahko dobite nekatera cepiva, in do eno leto, preden se lahko cepite proti ošpicam.

Izogibajte se sočasni uporabi diuretikov Henlejeve zanke (zdravila za odvajanje vode) in zdravila Hepatect CP.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravnik bo odločil ali lahko prejmete zdravilo Hepatect CP med nosečnostjo ali dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Hepatect CP ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če se med zdravljenjem z zdravilom Hepatect CP pri vas pojavijo neželeni učinki, morate počakati, da ti izzvenijo, preden začnete voziti ali upravljati stroje.

3. Kako uporabljati zdravilo Hepatect CP

Zdravilo Hepatect CP je namenjeno za intravensko uporabo (infuzijo v žilo). Dal vam ga bo zdravnik ali medicinska sestra. Priporočeni odmerek bo odvisen od vašega zdravstvenega stanja in telesne mase. Zdravnik bo vedel, kakšen odmerek je primeren za vas.

Sprva boste infuzijo zdravila Hepatect CP prejeli počasi, nakar utegne zdravnik postopno povečati hitrost infundiranja.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali z medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila lahko tudi to zdravilo povzroči neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri zdravilu Hepatect CP so spontano poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Neznana pogostnost: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti:

- hude alergijske reakcije (anafilaktični šok),
- preobčutljivostne reakcije,
- glavobol,
- omotica,
- hitrejši srčni utrip (tahikardija),
- nizek krvni tlak (hipotenzija),
- siljenje na bruhanje (navzea),
- kožne reakcije, kot sta izpuščaj, srbenje,
- zvišana telesna temperatura,
- splošno slabo počutje.

Zdravila s humanim polispecifičnim imunoglobulinom lahko povzročijo naslednje neželene učinke (po padajoči pogostnosti):

- mrzlica, glavobol, omotica, zvišana telesna temperatura, bruhanje, alergijske reakcije, siljenje na bruhanje, bolečine v sklepih, nizek krvni tlak in zmerna bolečina v križu;
- zmanjšanje števila rdečih krvničk zaradi njihove razgradnje v krvnih žilah ((reverzibilne) hemolitične reakcije) in (redko) hemolitična anemija, zaradi katere je potrebna transfuzija;
- (redko) nenaden padec krvnega tlaka in v posamičnih primerih anafilaktični šok;

- (redko) prehodne kožne reakcije (vključno s kožnim eritematoznim lupusom - neznana pogostnost);
- (zelo redko) trombombolične reakcije, kot so srčna kap (miokardni infarkt), možganska kap, krvni strdki v pljučnih žilah (pljučna embolija), krvni strdki v veni (globoke venske tromboze);
- primeri začasnega akutnega vnetja zaščitnih membran, ki prekrivajo možgane in hrbtenjačo (reverzibilni aseptični meningitis);
- primeri rezultatov krvnih preiskav, ki kažejo na okvaro delovanja ledvic in/ali nenadno ledvično odpoved;
- primeri s transfuzijo povezane akutne okvare pljuč (TRALI - *Transfusion Related Acute Lung Injury*). To privede do kopičenja tekočine v zračnih prostorih pljuč, ki ni povezano s srcem (nekardiogeni pljučni edem). Imeli boste hude težave z dihanjem (dihalno stisko), nenormalno nizko raven kisika v krvi (hipoksijo) in zvišano telesno temperaturo (vročino).

Če pride do neželenega učinka, bo treba infundiranje upočasniti ali ustaviti.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Hepatect CP

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki vial.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Raztopina mora biti bistra ali rahlo opalescentna in brezbarvna do bledorumena. Ne uporabite raztopin, ki so motne ali imajo usedlino.

Raztopino je treba uporabiti takoj po odprtju vsebnika. Pred uporabo morate zdravilo ogreti na sobno ali telesno temperaturo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**Kaj vsebuje zdravilo Hepatect CP:**

- Učinkovina zdravila Hepatect CP je humani imunoglobulin proti hepatitisu B za intravensko uporabo.
Zdravilo Hepatect CP vsebuje 50 mg/ml beljakovin človeške plazme, od katerih je najmanj 96% imunoglobulina G (IgG). Vsebnost protiteles proti hepatitisu B je 50 i.e./ml. Največja vsebnost imunoglobulina A (IgA) je 2.000 mikrogramov/ml. Porazdelitev podrazredov IgG je pribl. 59% IgG1, 35% IgG2, 3% IgG3 in 3% IgG4.
- Druge sestavine zdravila so glicin in voda za injekcije.

Izgled zdravila Hepatect CP in vsebina pakiranja

Zdravilo Hepatect CP je raztopina za infundiranje. Raztopina je bistra ali rahlo opalescentna (mlečne barve kot pri opalu) in brezbarvna do bledorumen.

Velikost pakiranja: 1 viala z 2 ml, 10 ml, 40 ml ali 100 ml raztopine.

Način in režim izdaje zdravila Hepatect CP

ZZ – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v javnih zdravstvenih zavodih ter pri pravnih in fizičnih osebah, ki opravljajo zdravstveno dejavnost.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec:

Biotest Pharma GmbH
Landsteinerstrasse 5
63303 Dreieich
Nemčija
tel.: + 49 6103 801-0
faks: + 49 6103 801-150
E-pošta: mail@biotest.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne 22.11.2019.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:**Način uporabe**

intravenska uporaba

Zdravilo Hepatect CP je treba infundirati intravensko deset minut z začetno hitrostjo 0,1 ml/kg telesne mase/uro. V primeru neželenega učinka, je treba zmanjšati hitrost infundiranja ali infundiranje ustaviti. Če bolnik dobro prenaša infuzijo, se lahko hitrost infundiranja postopno zveča do največ 1 ml/kg telesne mase/uro.

Klinične izkušnje pri novorojenčkih mater, ki so nosilke virusa hepatitisa B, so pokazale, da zdravilo Hepatect CP, intravensko infundirano s hitrostjo 2 ml v obdobju 5 do 15 minut, bolniki dobro prenašajo.

Posebni varnostni ukrepiSpremljanje ravni serumskih anti-HBs protiteles

Pri bolnikih je treba redno nadzorovati raven serumskih anti-HBs protiteles. Odmerek je treba prilagoditi, tako da se vzdržujejo terapevtske ravni protiteles in da ne pride do premajhnega odmerjanja (glejte poglavje o odmerjanju).

Še zlasti pri večjih odmerkih je pri intravenskem dajanju humanih imunoglobulinov potrebno naslednje:

- zadostna hidracija pred začetkom infundiranja humanih imunoglobulinov,
- spremljanje izločanja urina,
- spremljanje serumskih ravni kreatinina,
- izogibanje sočasni uporabi diuretikov Henlejeve zanke.

V primeru neželenega učinka je treba zmanjšati hitrost infundiranja ali infundiranje ustaviti. Potrebno zdravljenje je odvisno od narave in intenzivnosti neželenega učinka.

Preobčutljivost

Preobčutljivostne reakcije so redke. Redko lahko humani imunoglobulin proti hepatitisu B povzroči znižanje krvnega tlaka z anafilaktično reakcijo, in to celo pri bolnikih, ki so dotedanje zdravljenje z imunoglobulinom dobro prenašali.

V primeru suma na alergične ali anafilaktične reakcije je treba takoj ustaviti infundiranje. Če pride do šoka, uvedite standardno zdravljenje šoka.

Z uporabo humanega normalnega imunoglobulina za intravensko uporabo (i.v. Ig) so bili povezani naslednji neželeni učinki:

Trombembolija

Obstajajo klinični dokazi za povezavo med uporabo i.v. Ig in trombemboličnimi dogodki, kot so miokardni infarkt, cerebrovaskularni dogodek (vključno z možgansko kapjo), pljučna embolija in globoka venska tromboza, ki naj bi bili povezani z relativnim povečanjem viskoznosti krvi zaradi velikega dotoka imunoglobulina pri bolnikih s tveganjem. Previdnost je potrebna pri predpisovanju in infundiranju i.v. Ig pri debelih bolnikih in bolnikih s predobstoječimi dejavniki tveganja za trombotične dogodke (kot so visoka starost, hipertenzija, sladkorna bolezen in žilne bolezni ali trombotične epizode v anamnezi), bolnikih s pridobljenimi ali prirojenimi trombofilnimi motnjami, dolgotrajno imobiliziranih bolnikih, hudo hipovolemičnih bolnikih ter bolnikih z boleznimi, ki povečujejo viskoznost krvi.

Pri bolnikih s tveganjem za trombembolične neželene učinke je treba zdravila z i.v. Ig infundirati z najmanjšo možno hitrostjo in v najmanjšem možnem odmerku.

Akutna odpoved ledvic

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje z i.v. Ig, so poročali o primerih akutne odpovedi ledvic. V večini primerov so odkrili dejavnike tveganja, kot so obstoječa ledvična insuficienca, sladkorna bolezen, hipovolemija, prevelika telesna masa, sočasno jemanje nefrotoksičnih zdravil ali starost več kot 65 let.

Pred infundiranjem i.v. Ig in v primernih intervalih po njem je treba oceniti ledvične parametre, še zlasti pri bolnikih, za katere je ocenjeno, da lahko imajo povečano tveganje za razvoj akutne ledvične odpovedi. Pri bolnikih s tveganjem za akutno ledvično odpoved je treba zdravila z i.v. Ig dajati ob z najmanjšo hitrostjo infundiranja in v najmanjšem možnem odmerku. V primeru okvare ledvic je treba razmisliti o ukinitvi i.v. Ig.

Čeprav so bila poročila o motnjah delovanja ledvic in akutni ledvični odpovedi povezana z uporabo številnih zdravil z dovoljenjem za promet z zdravilom in so vsebovala i.v. Ig ter različne pomožne snovi, kot so saharoza, glukoza in maltoza, so poročila v zvezi s pripravki, ki vsebujejo saharozo kot stabilizator, predstavljala nesorazmerno velik delež celotnega števila vseh poročil. Pri bolnikih z dejavniki tveganja je treba pretehtati možnost uporabe zdravil s humanim imunoglobulinom, ki ne vsebujejo teh pomožnih snovi. Zdravilo Hepatect CP ne vsebuje saharoze, maltoze ali glukoze.

Sindrom aseptičnega meningitisa (AMS – aseptic meningitis syndrome)

Poročali so, da se v povezavi z zdravljenjem z i.v. Ig pojavlja sindrom aseptičnega meningitisa. Sindrom običajno nastopi nekaj ur do 2 dneh po zdravljenju z i.v. Ig. Rezultati preiskav cerebrospinalne tekočine so pogosto pozitivni s pleocitozo do nekaj tisoč celic na mm³, pretežno iz vrste granulocitov, in povišanimi ravnmi beljakovin do nekaj sto mg/dl.

AMS se lahko pogosteje pojavi v povezavi z zdravljenjem z i.v. Ig z velikimi odmerki (2 g/kg).

Bolnike, ki kažejo takšne znake in simptome, je treba temeljito nevrološko pregledati, vključno s preiskavami cerebrospinalne tekočine, da se izloči druge možne vzroke meningitisa.

Ukinitev zdravljenja z i.v. Ig je povzročila remisijo AMS v nekaj dneh brez posledic.

Hemolitična anemija

Zdravila z i.v. Ig lahko vsebujejo protitelesa proti krvnim skupinam, ki lahko delujejo kot hemolizini in *in vivo* povzročijo imunoglobulinsko oblogo na rdečih krvnih celicah, kar povzroči pozitivno direktno antiglobulinsko reakcijo (Coombsov test) in v redkih primerih povzroči hemolizo. Zaradi večje sekvestacije rdečih krvnih celic se po zdravljenju z i.v. Ig lahko razvije hemolitična anemija. Prejemnike i.v. Ig je treba spremljati glede kliničnih znakov in simptomov hemolize (glejte poglavje 4.8).

Nevtropenija/levkopenija

Po zdravljenju z i.v. Ig so poročali o prehodnem zmanjšanju števila nevtrofilcev in/ali epizodah nevtropenije, včasih hudih. To običajno nastopi v nekaj urah ali dneh po dajanju i.v. Ig in spontano izzveni v 7 dneh do 14 dneh.

S transfuzijo povezana akutna okvara pljuč (TRALI - Transfusion related acute lung injury)

Pri bolnikih, ki so prejeli i.v. Ig, so nekajkrat poročali o akutnem nekardiogenem pljučnem edemu (TRALI). Za TRALI so značilne huda hipoksija, dispneja, tahipneja, cianoza, zvišana telesna temperatura in hipotenzija. Simptomi TRALI se običajno razvijejo med transfuzijo ali v 6 urah po njej, pogosto v 1-2 urah. Zato je treba prejemnike i.v. Ig spremljati glede pojava pljučnih neželenih učinkov in v tem primeru takoj ustaviti infundiranje i.v. Ig. TRALI je potencialno življenje ogrožajoča bolezen, ki zahteva takojšnjo oskrbo v enoti za intenzivno nego.

Vpliv na serološke preiskave

Po dajanju imunoglobulinov lahko prehodno zvišanje različnih pasivno prenesenih protiteles v bolnikovi krvi povzroči zavajajoče pozitivne rezultate seroloških preiskav.

Odmerjanje

Če ni drugače predpisano, veljajo naslednja priporočila:

Preprečevanje ponovne okužbe s hepatitisom B po presaditvi jeter zaradi odpovedi jeter, ki jo je povzročil hepatitis B:

pri odraslih:

10 000 i.e. na dan presaditve, perioperativno,

nato 7 dni 2000 - 10 000 i.e. (40 - 200ml)/dan

in po potrebi za vzdrževanje ravni protiteles nad 100 - 150 i.e./l pri HBV-DNA negativnih bolnikih in nad 500 i.e./l pri HBV-DNA pozitivnih bolnikih,

pri otrocih:

odmerjanje je treba prilagajati ustrezno telesni površini, na osnovi 10 000 i.e./1,73 m².

Imunoprofilaksa proti hepatitisu B:

- preprečevanje hepatitisa B v primeru naključne izpostavljenosti oseb, ki niso bile imunizirane:

Najmanj 500 i.e. (10 ml), odvisno od jakosti izpostavitve, kolikor mogoče hitro, po možnosti v 24 - 72 urah po izpostavitvi,

- imunoprofilaksa proti hepatitisu B pri bolnikih na hemodializi:

8 - 12 i.e. (0,16 - 0,24 ml)/kg in največ 500 i.e. (10 ml), vsaka 2 meseca, do serokonverzije po cepljenju,

- preprečevanje hepatitisa B pri novorojenčkih mater, ki so nosilke virusa hepatitisa B, ob rojstvu ali

čimprej po njem: 30 - 100 i.e. (0,6 - 2ml)/kg. Dajanje humanega imunoglobulina proti hepatitisu B

lahko ponovite, dokler po cepljenju ne pride do serokonverzije.

V vseh teh primerih močno priporočamo cepljenje proti virusu hepatitisa B. Prvi odmerek cepiva lahko bolnik dobi isti dan kot je dobil humani imunoglobulin proti hepatitisu B, vendar na različnih mestih.

Pri osebah, ki po cepljenju niso pokazale imunskega odziva (brez izmerljive ravni protiteles proti hepatitisu B) in pri katerih je potrebna nenehna preventiva, se lahko odločite za dajanje 500 i.e. (10 ml) pri odraslih in 8 i.e. (0,16 ml)/kg pri otrocih vsaka dva meseca, pri čemer velja, da je minimalni zaščitni titer protiteles 10 i.e./ml.