

KISA ÜRÜN BİLGİSİ (KÜB)

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI:

HYPERHEP B 0.5 mL IM enjeksiyon için çözelti içeren kullanıma hazır neonatal şırınga

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir dozaj ünitesinde;

Etkin madde:

Hepatit B etkinliğine sahip insan immünglobulin proteinleri* 220 IU/mL (minimum)
Hepatit B etkinliği

*En az % 90 proteinin, en az % 90'ı monomer ve dimer olmak üzere gammaglobulin elektroforetik mobilitesi vardır.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1 ' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

IM enjeksiyon için çözelti içeren kullanıma hazır şırınga

Opalesandan berrığa, renksizden açık sarı veya pembeye kadar olan çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER:

4.1. Terapötik endikasyonlar

Maruziyet sonrası profilaksi tedavisi, tedavi gereksinimi duyan kişinin HBV'ye ileride maruz kalma olasılığına dair elde güçlü verilerin bulunmasına bağlıdır. Bütün maruziyetlerde, hepatit B immünglobulin (insan) ile beraber bir Hepatit B aşısının kombine uygulanması, hem kısa hem de uzun dönemde koruma sağlanması açısından, iki doz Hepatit B immünglobulin (insan) kullanılmasına göre, daha ekonomik ve tercih edilen tedavi olacaktır.

HYPERHEP B aşağıdaki durumlarda maruziyet sonrası profilaktik kullanım için endikedir:

HBsAg içeren kana akut maruziyet

HBsAg içeren kan, plazma veya seruma ya parantral maruziyet (Ör: iğne batması) veya doğrudan mukoz membran teması (kaza ile) veya oral alım (Ör; pipet ile çekerken) gibi tablolarda kullanılır. Dikkatsizce perkütan maruziyetten sonra iki dozluk bir Hepatit B immünglobulini (insan) uygulaması, biri maruziyetten hemen sonra diğeri de 1 ay sonra olacak şekilde Hepatit B'yi engellemede % 75'lik bir başarı sağlamıştır.

HBsAg pozitif anneden yeni doğan bebeklerin perinatal maruziyeti

HBsAg pozitif annelerden doğan çocuklar Hepatit B virüsü ile enfekte olma ve kronik taşıyıcı olma yönünde büyük bir risk taşımaktadır. Bu risk özellikle anne HBeAg pozitifse daha da büyümektedir. HBsAg ve HBeAg pozitif bir annenin çocuğunun perinatal maruziyetinde, doğumda Hepatit B immünglobulini (insan) ve doğumdan hemen sonra başlayan Hepatit B seri aşılarından oluşan bir tedavi rejimi HBV taşıyıcı olmaktan % 85 - % 95'lik bir koruma sağlamaktadır. Tek başına sadece multipl doz Hepatit B immünglobulini (insan) veya tek başına sadece multipl doz Hepatit B aşıları serisinden oluşan tedavi rejimlerinde % 70 - % 90

bir başarı görülürken, sadece tek doz Hepatit B immünglobulin (insan) uygulanan tedavi rejimlerinde bu tedaviye yanıt % 50 civarında görülmektedir.

HBsAg pozitif kişiyle cinsel temas

HBsAg pozitif kişilerin cinsel partnerleri HBV enfeksiyonu açısından büyük risk taşımaktadır. Akut hepatit B'li bir kişiyle cinsel maruziyette, en son cinsel temastan sonra 2 hafta içerisinde uygulanacak tek doz Hepatit B immünglobulini (insan) % 75 etkili olarak görülmüştür.

Akut Hepatit B enfeksiyonu olan kişilere aile içinde maruziyet

Çocukların primer ebeveynleri ile sıkı teması ve aynı zamanda akut Hepatit B enfeksiyonu sonrası HBV taşıyıcı olma riskleri daha yüksek olduğundan dolayı, anne veya primer ebeveynde akut HBV enfeksiyonu var ise, 12 aydan küçük bir çocuğun profilaksisi için Hepatit B immünglobulini (insan) ve Hepatit B aşısından oluşan bir protokol uygulanmalıdır.

Hepatit B immünglobulini (insan) aktif immünizasyon sağlayan Hepatit B aşısı ile birlikte kullanımı sayesinde, tek başına uygulanan aşıya karşı göreceli olarak, daha yüksek konsantrasyonlarda koruyucu Hepatit B virüsü antikorların elde edilmesini sağlar. Koruyucu seviyelerde Hepatit B antikorlarını elde etmek özellikle bazı klinik olaylarda çok önemlidir. (Ör: kontamine olmuş tıbbi cihazların kaza ile inokülasyonu durumlarında) Hepatit B immünglobulinin (insan) aktif Hepatit B aşılanması esnasında veya 1 ay içerisinde kullanılmasıyla, aşının aktif immün cevabı ile etkileşmediği gösterilmiştir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

HBsAg içeren kana akut maruziyet

Tablo 1, maruz kalan kişinin aşılama durumu ve maruz kalınan kaynağa göre, perkütan (iğne batması veya ısırık), oküler ve mukoz membranın şüpheli kan ile maruziyet durumundaki profilaksi tablosunu özetlemektedir. Hepatit B immünglobulin (insan) ile maksimum etkinliği elde edebilmek için maruziyetten hemen sonra uygulanmalıdır (maruziyetten 7 gün sonrasındaki etkinliği belirsizdir). Hepatit B İmmünglobulini (insan) endike olduğu durumlarda (bkz. Tablo 1), maruziyetten hemen sonra en kısa sürede, eğer mümkünse, 24 saat içinde, 0.06 mL/kg vücut ağırlığı dozunda uygulanmalıdır.

Tablo 1

Perkütan veya permukozal maruziyeti takiben Hepatit B profilaksisi için öneriler

Maruz Kalan Kişi		
Kaynak	Aşısız	Aşılı
HBsAg Pozitif	1) Hemen Hepatit B İmmünglobulini (insan) x 1* 2) Hepatit B aşısı serisini başlatınız.**	1)Kişiyi anti-HBs testine tabii tutunuz 2)Eğer yetersiz antikor varsa***, hepatit B immünglobulin (insan) ve HB aşısı serisini uygulayınız veya *Biri maruziyet sonrası diğeri de 1 ay sonra*** olmak üzere iki doz Hepatit B İmmünglobulin (insan) uygulayınız.
Bilinen kaynak (Yüksek risk)	1) Hepatit B aşısı serisini başlatınız.	1)Maruz kalan kişi aşıya cevap vermemişse kaynağa HBsAg testi

	2) HBsAg için kaynağı test yapınız; eğer pozitifse Hepatit B İmmünglobulin (İnsan) x 1.	yapınız, eğer kaynak HBsAg pozitifse, hepatit B İmmünglobulin (insan) x 1 anında ve aşı serisi ile kombine yada 2 doz Hepatit B İmmünglobulini*; biri maruziyetten mümkün olabildiğince hemen sonra ve ikincisi ise, 1 ay sonra olmak üzere uygulanır
HBsAg pozitif (Düşük risk)	Hepatit B aşısı serisini uygulayınız.	Herhangi bir şey gerekli değildir.
Bilinmeyen kaynak	Maruziyetten sonra 7 gün içerisinde Hepatit B aşısı serisini uygulayınız.	Herhangi bir şey gerekli değildir.

*Hepatit B İmmünglobulin (insan) doz 0.06 mL/kg vücut ağırlığı; İntramüsküler Doz.

**Hepatit B aşısı yetişkinler için 20 mikrogram IM ve 10 yaşından küçük çocuklarda 10 mikrogram IM' dir. İlk bir hafta içinde ilk doz; ikinci ile üçüncü dozlar 1 ile 6 ay sonra uygulanmalıdır.

***Radyolojik immüno miktar tayini ile (RIA) 10 numune oranı ünitesinden az, enzim-immüno miktar tayini ile (EIA) negatif olmalıdır.

Hepatit B aşısını reddeden kişiler için Hepatit B insan immünglobulinin ikinci bir dozu ilk dozdan bir ay sonra verilmelidir.

HBsAg ve HBeAg pozitif annelerden doğan çocuklarda profilaksi

Hepatit B immünglobulin (insan) uygulanmasındaki etkililik ve profilaksinin başarısı hepatit B immünglobulinin çocuğun doğduğu gün uygulamasından kaynaklanmaktadır. Bu yüzden HBsAg pozitif annelerin doğumdan önce mutlaka tanımlanmış olmaları hayatidir.

Hepatit B immünglobulin (insan) (0.5 mL) yeni doğana fizyolojik stabilizasyon ve tercihen doğumun ilk 12 saati içerisinde intramüsküler uygulanmalıdır. Hepatit B immünglobulin (insan) etkililiği; şayet uygulama 48 saat sonrasına gecikirse, büyük ölçüde kaybeder. Hepatit B aşısı 3 doz şeklinde her biri 0.5 mL hacimlik (10 mikrogram) uygulamalar şeklinde gerçekleştirilmelidir. İlk doz, ilk 7 gün içerisinde uygulanmalıdır ve Hepatit B insan immünglobulini ile birlikte ancak, tercihen farklı enjeksiyon bölgelerinden verilmelidir. Aşının 2. ve 3. dozları ise, ilkinden sırasıyla 1 ay ve 6 ay sonrasında verilmelidir. Birinci doz Hepatit B aşılama 3 aydan fazla gecikirse, 0.5 mL'lik hepatit B immünglobulin (insan) uygulaması 3. ayda tekrarlanmalıdır. Eğer hepatit B aşısı reddedilirse 0.5 mL hepatit B insan immünglobulini 3 ve 6. aylarda tekrarlanmalıdır. Hepatit B immünglobulinin (insan) doğumda uygulanması, 2. aydaki oral polio ve difteri - tetanoz - pertussis aşıları ile etkilenmemelidir.

HBsAg pozitif kişiyle cinsel temas

Cinsel partnerleri akut hepatit B olan bütün şüpheli şahıslar, son cinsel temastan 14 gün içinde veya cinsel temasın devam etmesi durumu söz konusu ise, tek doz hepatit B immünglobulin (insan) (0.06 mL/kg) ve Hepatit B aşısı serisi uygulanmalıdır (Aşağıdaki Tablo 2' ye bakınız).

Aşı ile hepatit B immünglobulini ile birlikte uygulanması etkinliği artırabilir. Aşının ilavesi aynı zamanda daha uzun koruma sağlama avantajını beraberinde getirmektedir.

Tablo 2
Hepatit B'ye cinsel yol ile maruziyet sonrası profilaksi için öneriler

HBIG*		AŞI	
Doz	Tavsiye Edilen Zaman	Doz	Tavsiye Edilen Zaman
0.06 mL/kg; IM**	En son cinsel temastan sonra 14 gün içinde	1.0 mL; IM**	HBIG uygulaması ile beraber ilk doz***.

*HBIG: İnsan hepatit B immünglobulini

**IM: İntramüsküler

*** İlk aşı HBIG uygulaması ile aynı anda fakat farklı bölgeden yapılmalıdır. Daha sonraki uygulamalar spesifik aşı için önerildiği gibi uygulanmalıdır.

Akut HBV enfeksiyonu olan kişilere aile içinde maruziyet

12 aydan küçük olup ve hepatit B'si olan primer ebeveynlerden hepatit B'ye maruziyet söz konusu olduğunda, 0.5 mL hepatit B immünglobulin (insan) ve hepatit B aşısı ile profilaktik tedavi endikedir. Aile içinde yaşayanlardan akut hepatit B'si olan kişi ile diş fırçası, tıraş bıçağı v.b nesnelere ile temas etmedikleri sürece profilaktik tedavileri endike değildir, şayet hasta bir HBV taşıyıcısı haline gelmişse, aile içinde yaşayanların tamamı hepatit B aşısı olmalıdır.

Hepatit B insan immünglobulini aşı ile aynı zamanda (fakat başka bölgelere) veya aşidan sonra 1 aya kadar uygulanabilir ve hepatit B aşısının sağladığı aktif immünizasyonu etkilemez.

Uygulama şekli:

İntramüsküler olarak uygulanır. **İntravenöz enjeksiyon YAPMAYINIZ!**

İntramüsküler uygulama ya kalçanın anterolateral bölgesine veya üst kolun deltoid kası bölgesine yapılabilir. Yaygın gluteal bölgeye siyatik sinir tahribatı tehlikesi nedeniyle enjeksiyon yapılmamalıdır. Uygulanacak materyalin hacmine bağlı olarak hangi kasa enjeksiyon yapılacağına bireysel olarak karar verilmelidir. Çok dozlu uygulama veya büyük hacimli bir uygulama gluteal bölgeye yapılacaksa, merkezi bölgeye yakınlık kesinlikle engellenmelidir, üst dış kadran tercih edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer/böbrek yetmezliği: HYPERHEP B'nin böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon: HYPERHEP B, çocuk vücut ağırlığı başına dozun ayarlanması ile kullanılabilir.

Geriatrik popülasyon: HYPERHEP B'nin bu grup hastalardaki güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

İnsan İmmünglobulinine anaflaktik veya ciddi sistemik reaksiyon gösterdiği bilinen bireylere HYPERHEP B, Hepatit B İmmünglobulini veya diğer insan immünglobulini ürünleri uygulanmamalıdır. Hekimler, aşırı duyarlılık potansiyeline karşı HYPERHEP B ile tedavinin yararlarını iyi tayin etmelidir.

HYPERHEP B az miktarda IgA içermektedir. IgA eksikliği olan kişilerde, IgA içeren kan ürünleri kullanıldığı zaman IgA'ya karşı antikorlar gelişebilir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Virüs güvenliği

HYPERHEP B, insan plazmasından elde edilmektedir. İnsan plazmasından elde edilen ilaçlar, virüsler ve teorik olarak Varyant Creutzfeldt-Jacob (v-CJD) gibi, çeşitli hastalıklara yol açabilen enfeksiyon yapıcı ajanlar içerebilirler. HYPERHEP B'de Varyant Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski teorik olarak minimumken, klasik Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski hiçbir kanıtla desteklenmez. Alınan önlemlere rağmen, bu tür ürünler halen potansiyel olarak hastalık bulaştırabilir

Bu tip ürünlerin enfeksiyon yapıcı ajanları bulaştırma riski, plazma verenlerin belirli virüslere önceden maruz kalıp kalmadığının izlenmesi, belirli virüs enfeksiyonlarının halihazırda varlığının test edilmesi ve belirli virüslerin yok edilmesi ve/veya inaktivasyonu ile azaltılmıştır. Bütün bu önlemlere rağmen, bu ürünler hala potansiyel olarak hastalık bulaştırabilirler. Ayrıca, henüz bilinmeyen enfeksiyon yapıcı ajanların bu ürünlerin içerisinde bulunma ihtimali mevcuttur.

HIV, HBV, HCV gibi zarflı virüsler ve HAV gibi zarflı olmayan virüslerin etkisi için önlemlerin alınmasına dikkat edilmelidir. Parvovirüs B19 gibi zarflı olmayan virüslere karşı alınan tedbirler sınırlı sayıda olabilir. Parvovirüs B19 enfeksiyonu, gebelikte (fetal enfeksiyon) ve immün yetmezlik ya da kırmızı kan hücre üretiminde artış olan hastalarda tehlikeli olabilir (hemolitik anemi gibi).

Doktor, bu ilacı hastaya reçete etmeden veya uygulamadan önce hastası ile risk ve yararlarını tartışmalıdır.

Hastalar açısından HYPERHEP B her uygulandığında, hastayla ürünün seri numarası arasındaki bağlantının korunabilmesi için, ürünün adı ve seri numarası kaydedilmelidir.

İnsan immünglobulini preparatlarına sistemik alerji geçmişi olan hastalarda HYPERHEP B dikkatli uygulanmalıdır. Epinefrin el altında bulundurulmalıdır.

İntramüsküler enjeksiyona kontrendike oluşacak derecede ciddi trombositopeni veya koagülasyon bozukluğu olan hastalarda, Hepatit B immünglobulin insan yalnızca risk/ yarar ilişkisi gözden geçirildikten sonra uygulanmalıdır.

Parenteral ürünlerin tamamı uygulanmadan önce partikül bulunup bulunmadığı veya renk bozukluğu olup olmadığına dair kontrol edildikten sonra uygulanmalıdır.

HYPERHEP B son derece ciddi reaksiyonlara neden olabileceğinden dolayı intravenöz olarak UYGULANMAMALIDIR. Enjeksiyonlar intramüsküler yapılmalıdır ve iğne batırıldıktan sonra piston geriye çekilerek damara isabet edilip edilmediği kontrol edilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Hepatit B İmmünglobulin (insan) uygulanmasının kızamık aşısı ile etkileşmediği bilinmesine rağmen, hepatit B immünglobulin (insan)'in başka canlı virüs aşuları ile etkileşip etkileşmediği bilinmemektedir. Bu nedenle, bu tür aşuların yapılmasının hepatit B uygulamasından 3 ay sonrasına ertelenmesinde yarar vardır. Hepatit B aşılması eş zamanlı olabilir; fakat immün yanıt ile etkileşmez ancak farklı enjeksiyon bölgesine yapılmalıdır. Başka ürünler ile etkileşimler bilinmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

HYPERHEP B'nin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. HYPERHEP B'nin doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Hasta hamile kaldığında veya hamilelik kararı aldığı anda doktorunu bilgilendirmesi gerektiği hususunda bilgilendirilmelidir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, embriyonal-fetal gelişim, doğum-doğum sonrası gelişim ve etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Hastanın ilaçtan elde edeceği yarar / zarar oranına göre uygulanmalıdır. HYPERHEP B gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

İmmünglobulinler anne sütüne geçer ve yeni doğana koruyucu antikorların transferini etkileyebilir. Bu nedenle, emziren kişilere insan immünglobulini verilirken dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

HYPERHEP B'nin üreme yeteneği ve fertilité üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanım becerisi üzerine etkileri hakkında çalışmalar yapılmamıştır. Araç ve makine kullanırken dikkatli olunmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkilerin sıklık gruplandırması şu şekildedir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ - $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor. (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Alerjik reaksiyonlar (kızarma, ürtiker, dispne)

Seyrek: Anafilaktik reaksiyonlar

Bilinmiyor: Anjiyo ödem

HYPERHEP B'nin uygulaması sırasında alerjik/ anafilaktik bir reaksiyondan şüphelenilirse uygulama derhal kesilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır.

Özellikle kasıtlı olmayan intravasküler uygulama şoka kadar giden semptomların ortaya çıkmasına neden olabilir.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı

Vasküler hastalıkları

Seyrek: Taşikardi, bradikardi, hipotansiyon, terleme, baş dönmesi

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Sırt ağrısı, bel ağrısı, eklem ağrısı, kas ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın olmayan: Ateş, titreme

Bilinmiyor: Enjeksiyon yerinde lokal ağrı ve hassasiyet

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Başka veriler elde olmamasına rağmen; diğer immünglobulin prepatları ile klinik deneyimler yüksek dozda uygulanması sonucunda enjeksiyon bölgesinde kızarıklık ve ağrı olabileceğini göstermiştir. Bu durumda gerekli müdahale yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmünglobulinler

ATC-kodu: J06BA02

Etki mekanizması:

Solvent / deterjan ile etki gören Hepatit B İmmünglobulin (İnsan) – HYPERHEP B, intramüsküler uygulama için Hepatit B hiperimmünglobulinin steril bir solüsyonudur; koruyucu içermez. HYPERHEP B, Hepatit B yüzey antijenine (anti-HBs) karşı yüksek antikor titresi içeren donörlerin plazmasından soğuk etanol fraksinasyonu ile hazırlanmıştır. İmmünglobulin, çözülmüş Cohn Fraksiyonu II' den izole edilir.

Hepatit B İmmünglobulin (İnsan), kullanımını takiben, Hepatit B atak hızındaki azalmayla gösterdiği şekilde, hepatit B virüsüne maruz bırakılan kişilerde pasif bir immünizasyon sağlamaktadır.

Öncesinde anti-HBs olan kişilerde HBV'ye maruziyeti takiben Tip B Hepatiti vakaları son derece nadir olarak gözlemlenmiştir. Bu ürün ile kaydedilen hiçbir Hepatit B bulaştırma vakası yoktur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Hepatit B İmmünglobulini (insan) kas içi uygulama ile sirkülasyona azar azar bırakılır. Vücut içerisinde maksimum düzeye 2 ila 4 günde ulaşır. Tavsiye edilen dozunun uygulanması genellikle yaklaşık olarak 2 ay veya daha uzun süre boyunca dolaşımında tespit edilebilir anti-HBs düzeylerinin oluşmasıyla sonuçlanır. Çalışılan bireylerdeki en yüksek antikor (IgG) serum seviyeleri aşağıdaki dağılımı göstermiştir.

<u>Gün</u>	<u>Bireylerin Yüzdesi</u>
3	% 38.9
7	% 41.7
15	% 11.1
21	% 8.3

Öncesinde anti-HBs olan kişilerde HBV'ye maruziyeti takiben Tip B Hepatit vakaları son derece nadir olarak gözlemlenmiştir. Bu ürün ile teyit edilmiş bir Hepatit B bulaştırma vakasına rastlanmamıştır.

Sağlıklı gönüllülerde intramüsküler uygulamayı takiben solvent/deterjan ile muamele edilmiş insan immünglobulininin farmakokinetiği ve güvenilirliği başlıklı çalışmada, sağlıklı gönüllülerde intramüsküler uygulamayı takiben solvent/deterjan ile muamele edilmiş insan kuduz immünglobulininin (HyperRAB® S/D) kısa-dönem güvenilirliği değerlendirilmiş ve temel farmakokinetik belirlenmiştir.

Solvent/deterjan ile muamele edilmiş insan immünglobulininin farmakokinetiğini ve kısa-dönem güvenilirliğini değerlendirmek için faz I, tek-merkezli, açık-etiketli bir çalışma yapılmıştır. Sekiz sağlıklı gönüllüye (4 erkek ve 4 kadın), iki enjeksiyonla solvent/deterjan ile işlem görmüş 20 IU/kg'lık intramüsküler insan immünglobulin dozu uygulanmıştır. Vakalar, 21 gün boyunca tolerans açısından gözlenmiş ve serum numuneleri kuduz-spesifik antikor düzeylerini tayin etmek için 21 gün üzerinden değişik zamanlarda toplanmışlardır.

Farmakokinetik parametreler ile ilgili kuduz-spesifik titreleri mevcuttur. Tedavinin süresi 1 gün olup, iki enjeksiyon halinde tek intramüsküler doz verilmiştir. Demografi, yan etkiler, hayat işaretleri ve ECG verileri için detaylı istatistikler yer almaktadır.

Serum kuduz antikor titreleri her zaman noktasında üç kere ölçülmüştür. İnamüsküler enjeksiyon öncesinde kuduz antikorlarının tayin edilebilir düzeyleri hiçbir vakada gözlenmedi. Tayin edilebilir antikor titreleri tüm vakalarda doz sonrası 2. günde (24 saat) gözlendi. Genelde, yaklaşık 1: 11 oranında pik titresini 4. gün gözlendi (72 saat). 2. ve 21. günler arasında titreler 1:6-1:14 aralığı içindeydi.

Solvent/deterjan ile işlem gören insan immünglobulini vakalar tarafından iyi tolere edildi. Bu çalışmada yaşam işaretleri veya fiziksel inceleme boyunca ciddi advers olaylar veya klinik olarak anlamlı anormal bulgular saptanmadı. Solvent/deterjan ile işlem gören insan kuduz

immüoglobulin ürününün 20 IU/kg'lık dozunu takiben; vakalarda serum, enjeksiyondan 24 saat içinde-en az 21. güne kadar (gözlem periyodunun sonu) ölçülebilir. İmmüoglobulin ürünleri ile indüklenen pasif immünizasyon ürünün virüs inaktivasyonu için kullanılan solvent/deterjan muamelesinden etkilenmez.

Emilim:

Hepatit B İmmüoglobulini (insan) vücut içerisinde maksimum düzeye 2 ila 4 günde ulaşır.

Dağılım:

İmmüoglobulinin tavsiye edilen dozunun uygulanması genellikle, yaklaşık olarak 2 ay veya daha uzun süre boyunca dolaşımında tespit edilebilir ve anti-HBs düzeylerinin oluşmasıyla sonuçlanır.

Biyotransformasyon:

IgG ve IgG komplekslerinin parçalanması retikuloendothelial sistem hücrelerinde (monoküler fagositler) gerçekleşir.

Eliminasyon:

Yarı ömrün ortalama değerleri 17.5 ile 25 gün arasında değişmektedir; en kısa değer 5.9 gün ve en uzununu 35 gün olarak gözlemlenmiştir.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durumlar:

Eliminasyonu dozla orantılı olarak lineerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri:

Hayvan farmakolojisi

İnsan immüoglobulininin farmakokinetik özellikleri üzerine solvent/deterjan etkisi tavşanlarda ve makaklarda incelenmiştir. Maksimal plazma konsantrasyon zamanı (tmaks), maksimum plazma konsantrasyonu (Cmaks), yarı-ömür ($t_{1/2}$) ve plazma konsantrasyon eğrisi altında kalan alan (EAA) bakımından solvent/deterjan işlemi olan veya olmayan ürünler arasında hiçbir önemli fark gözlenmemiştir.

Toksikoloji-Akut toksisite

Solvent/deterjan işlemli insan immüoglobulininin akut ve subakut toksisitesi sıçanlarda ve tavşanlarda değerlendirilmiştir. Sıçan ve tavşanlar için solvent/deterjan işlemli ürünün intramüsküler LD50'si >2.4 mL (396 mg/kg)'dır. Bu değerler 0.133 mL (21.9 mg)/kg'lık klinik doz ile karşılaştırıldığında büyük bir güvenlilik marjini göstermektedir.

Toksikoloji-Tekrarlanan doz toksisitesi

Sıçanlar ve tavşanlar için klinikte uygulanandan yaklaşık 9 kat fazlası dozlarda solvent/deterjan işlemli insan immüoglobulininin sıçanlar ve tavşanlara tekrarlanan uygulaması klinik olarak herhangi bir toksisite oluşturmamıştır.

Toksikoloji – Üreme toksisitesi

HYPERHEP B ile hayvan üreme çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Glisin
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

HYPERHEP B, başka ürünlerle birlikte veya karıştırılarak kullanılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

Açıldıktan sonra kullanılmamış ürün atılmalıdır.

HYPERHEP B son kullanım tarihinden sonra (karton kutu üzerinde basılı olan) kullanılmamalıdır. 2°-8°C arası sıcaklıklarda (buzdolabında), serin ve kuru yerlerde saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır. Donmuş ürün çözüp kullanılmamalıdır. Aşırı ısı ve ışıktan korunmalıdır. Tek kullanımlıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

HYPERHEP B; bütül kauçuk tıpalı, opak tip I camdan yapılmış kullanıma hazır şırınga içerisinde 0.5 mL IM enjeksiyon için çözeltidir.

Her ambalaj; kauçuk koruyucu içerisinde paslanmaz çelikten iğnesi ile birlikte bir adet kullanıma hazır şırınga içerir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Tüm kullanılmayan ürün ve atık maddeler "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

Parenteral ürünlerin tamamı uygulanmadan önce partikül bulunup bulunmadığı veya renk bozukluğu olup olmadığı kontrol edildikten sonra uygulanmalıdır.

Hepatit B İmmünglobulin (insan)-HYPERHEP B, korunmanız ve uyumunuz için UltraSafe iğne haznesi ve şırıngası ile birlikte temin edilir. UltraSafe iğne haznesi ve enjektör kullanımları için aşağıdaki talimatları lütfen takip ediniz:

Enjektör Kullanım Talimatları:

- 1)Önceden doldurulmuş şırıngayı ambalajından çıkarınız. Enjektörü pistonundan değil gövdesinden tutarak kaldırınız.
- 2)Pistonu saat yönünde hareket ettirerek yerine oturmasını sağlayınız.
- 3)Enjektörün ucundaki plastik koruyucu tıpa mevcutken, pistonu birkaç milimetre yavaşça öne itiniz ve bu sayede piston ile cam şırınga arasındaki güvenlik kapağının kırılmasını sağlayınız.
- 4)İğnenin koruyucu çıkartınız ve hava kabarcıklarını uzaklaştırınız.
- 5)Hipodermik iğne ile enjeksiyonu yapınız.
- 6)İğne ile aspirasyon yaparak, iğnenin ven veya arterde olup olmadığını kontrol ediniz.
- 7)İlacı enjekte ediniz.

8)Ellerinizi iğnenin yanında tutarak, serbest elinizle iğnenin muhafaza kılıfını tutunuz ve tam olarak iğnenin sonuna kadar kapatıncaya kadar kılıfı ileri doğru kaydırınız. Kılıf kısmı en sonra kilitlenecektir. Eğer klik sesi duyulmazsa kılıf kısmı yeteri kadar aktive edilmemiştir.
9)Uygun şekilde yok edilmesi için, atık kap içine aktive edilen kolonla önceden doldurulan enjektör içeriğini tam yerleştiriniz.

7. RUHSAT SAHİBİ

Dem İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Dem Plaza İnönü Mah. Kayışdağı Cad. No:172
34755 Ataşehir-İstanbul
Tel: 0216 4284029
Faks: 0216 4284086

8. RUHSAT NUMARASI

79

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.12.2012
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB' ÜN YENİLENME TARİHİ