

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8. Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HYPERHEP B 0.5 mL (minimum 220 IU/mL Hepatit B etkinliği) IM enjeksiyon için çözelti içeren kullanıma hazır neonatal enjektör
Steril, apirojen

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir dozaj ünitesinde;

Etkin madde:

Hepatit B etkinliğine sahip insan immünoglobulin 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 enjektör
Opalesandan berrığa, renksizden açık sarı veya pembeye kadar olan çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hepatit B İmmunoglobülin, hepatit B ile akut karşılaşma veya karşılaşma riskinin yüksek olduğu durumlarda korunma amaçlı olarak aşağıda tanımlanan koşullarda,

1- HB_sAg içeren veya içirme riski yüksek olan kan veya vücut sekresyonları ile risk yaratan karşılaşma, HB_sAg pozitif anneden doğan bebekler ve akut hepatit B geçiren bir kişi ile ev içi temas durumunda aşağıda belirtilen durumlarda,

- HB_sAg içeren kan ile riskli karşılaşma, parenteral (iğne batması, ısırma, derin yaralanma) veya mukozal yüzeylerin direkt teması (kazara göze-oral mukozaya sıçrama), oral olarak yutma (kazara içme-pipetleme) ile kan, serum veya plazma ile riskli temas ya da temas şüphesi veya alma,
- Perinatal olarak bebeğin, HB_sAg pozitif (HB_eAg pozitif veya negatif oluşundan bağımsız olarak) anneden doğması (normal veya sezaryen ile),
- HB_sAg pozitif cinsel partner ile şüpheli ilişki,
- Ev içinde akut hepatit B enfeksiyonu geçiren birisinin varlığında, daha önce aşılanmamış 12 aydan küçük bebekler ve kan ile riskli teması olan 12 aydan büyükler,

Bu kullanımlar için; kişinin daha önce hepatit B aşısı ile aşılanmamış olması gereklidir.

2- Sağlık çalışanlarının da riskli temas sonrası değerlendirilmesinde aşı cevabı da dikkate alınmalıdır. Aşı olduğu halde antikor cevabı vermemiş kişiler aşısız gibi değerlendirilmelidir.

3- Karaciğer transplantasyonu sonrası rekürren riski taşıyan karaciğer transplant alıcılarında

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

HB_sAg içeren kana akut maruziyet

Tablo 1, maruz kalan kişinin aşılanma 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 immünoglobulin (insan) ile maksimum etkinliği elde edebilmek için maruziyetten hemen sonra uygulanmalıdır (maruziyetten 7 gün sonrasındaki etkinliği belirsizdir). Hepatit B İmmünoglobulini (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 |
| HB _s Ag Pozitif | 1) Hemen Hepatit B immünoglobulini (insan) x 1* 2) Hepatit B aşısı serisini başlatınız.** | 1)Kişiyi anti-HB _s testine tabii tutunuz 2)Eğer yetersiz antikor varsa***, hepatit B immünoglobulin (insan) ve HB aşısı serisini uygulayınız veya *Biri maruziyet sonrası diğeri de 1 ay sonra*** olmak üzere iki doz Hepatit B İmmünoglobulin (insan) uygulayınız. |
| Bilinen kaynak (Yüksek risk) | 1) Hepatit B aşısı serisini başlatınız. 2) HB _s Ag için kaynağı test yapınız; eğer pozitifse Hepatit B İmmünoglobulin (İnsan) x 1. | 1)Maruz kalan kişi aşıya cevap vermemişse kaynağa HB _s Ag testi yapınız, eğer kaynak HB _s Ag pozitifse, hepatit B İmmünoglobulin (insan) x 1 anında ve aşısı serisi ile kombine yada 2 doz Hepatit B İmmünoglobulini*; biri maruziyetten mümkün olduğunca hemen sonra ve ikincisi ise, 1 ay sonra olmak üzere uygulanır |
| HB _s Ag 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 İmmünoglobulin (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 immünoglobulinin ikinci bir dozu ilk dozdan bir ay sonra verilmelidir.

HB_sAg ve HB_eAg pozitif annelerden doğan çocuklarda profilaksi

Hepatit B immünoglobulin (insan) uygulanmasındaki etkililik ve profilaksinin başarısı hepatit B immünoglobulinin çocuğun doğduğu gün uygulamasından kaynaklanmaktadır. Bu yüzden HB_sAg pozitif annelerin doğumdan önce mutlaka tanımlanmış olmaları hayattır.

Hepatit B immünoglobulin (insan) (0,5 mL) yeni doğana fizyolojik stabilizasyon ve tercihen doğumun ilk 12 saati içerisinde intramüsküler uygulanmalıdır. Hepatit B immünoglobulin (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 immünoglobulinini 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 immünoglobulin (insan) uygulaması 3. ayda tekrarlanmalıdır. Eğer hepatit B aşısı reddedilirse 0,5 mL hepatit B insan immünoglobulinini 3 ve 6. aylarda tekrarlanmalıdır. Hepatit B immünoglobulinin (insan) doğumda uygulanması, 2. aydaki oral polio ve difteri - tetanoz – pertussis aşıları ile etkilenmemelidir.

HB_sAg 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 immünoglobulin (insan) (0,06 mL/kg) ve Hepatit B aşıları serisi uygulanmalıdır (Aşağıdaki Tablo 2' ye bakınız).

Aşı ile hepatit B immünoglobulinini 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 immünoglobulinini

**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 immünoglobulin (insan) ve hepatit B aşısı ile profilaktik tedavi endikedir. Aile içinde yaşayanlardan akut hepatit B'si olan kişi ile dış 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 immünoglobulini aşısı ile aynı zamanda (fakat başka bölgelere) veya aşılardan sonra 1 aya kadar uygulanabilir ve hepatit B aşısının sağladığı aktif immünizasyonu etkilemez.

Karaciğer transplantasyonu sonrası rekürren riski taşıyan karaciğer transplant alıcılarında Anhepatik dönemde-cerrahi işlem sırasında ve akut postoperatif dönemde ilk bir hafta yüksek doz 10.000 IU/gün şeklinde uygulanmalıdır. Bu dönemde bu düzeylerin elde edilmesi için IV preparatlar tercih edilmelidir.

Cerrahi sonrasında orta ve uzun dönem profilaksi amacı ile ise; ilk üç ay serum düzeyi 500 IU, 3-5. aylar arasında 250 IU, 6-12. aylar arasında da 50-100 IU en alt düzeyde olacak şekilde IV veya IM preparatlar ile profilaksi uygulanması uygundur.

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 kadranda 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

HYPERHEP B içerisindeki herhangi bir maddeye veya insan immünoglobulinine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

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 immünoglobulini 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 immünoglobulin 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

Zayıflatılmış canlı aşılar

İmmünoglobulin uygulaması, 3 aylık bir periyot boyunca kızamıkçık, kabakulak, kızamık ve su çiçeği gibi zayıflatılmış canlı aşılarla immün yanıtın gelişmesine etki edebilir. Bu nedenle, bu tür aşıların yapılmasının hepatit B uygulamasından en az 3 ay sonrasına ertelenmelidir. Hepatit B aşılması eş zamanlı olabilir; fakat immün yanıt ile etkileşmez ancak farklı enjeksiyon bölgesine yapılmalıdır. Başka ürünler ile etkileşimler bilinmemektedir.

İnsan hepatit B immünoglobulin (insan), zayıflatılmış canlı aşılarla aşılardan üç ila dört hafta sonra uygulanmalıdır. İnsan hepatit B immünoglobulin uygulaması, aşılama sonrası 3 ila 4 hafta içerisinde gerekliyse, insan hepatit B immünoglobulinin uygulamasından üç ila dört ay sonra yeniden aşılama yapılmalıdır.

Serolojik testler ile etkileşim

İmmünoglobülin enjeksiyonundan sonra, hastanın kanındaki pasif olarak transfer edilmiş çeşitli antikorların geçici olarak yükselmesi, serolojik testlerden yanlış pozitif sonuçların elde edilmesine neden olabilir.

Antikorların, A, B, D gibi eritrosit antijenlerine pasif transmisyonu, kırmızı hücre antikorları (örneğin antiglobulin testi Coombs') için uygulanan bazı serolojik testlerle etkileşime neden olabilir.

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 doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Hasta hamile kaldığında veya hamilelik kararı aldığında doktorunu bilgilendirmesi gerektiği hususunda bilgilendirilmelidir.

Gebelik dönemi

HYPERHEP B'nin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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

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

Üreme yeteneği / Fertilite

HYPERHEP B'nin üreme yeteneği ve fertilite 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 ($\geq 1/1.000$ - $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ - $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor. (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipersensivite (göğüs ağrısı, dispne, tremor, baş dönmesi, yüzde ödem, glossit, bukkal ülserasyon, artralji), alerjik reaksiyonlar (kızarma, ürtiker, dispne)

Seyrek: Anafilaktik reaksiyonlar (göğüs ağrısı, dispne, tremor, baş dönmesi, yüzde ödem, glossit, bukkal ülserasyon, artralji)
Bilinmiyor: Anjiyoödem

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

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Taşikardi, bradikardi

Vasküler hastalıklar

Seyrek: Hipotansiyon, terleme, baş dönmesi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Deri reaksiyonları, eritema, kaşıntı

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma

Kas-iskelet bozuklukları, 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, halsizlik

Bilinmiyor: Enjeksiyon yerinde lokal ağrı, hassasiyet, şişlik, eritema, sertlik, sıcaklık hissi, kaşıntı, kızarıklık, acı hissi.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Başka veriler elde olmamasına rağmen; diğer immünoglobulin 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: İmmünoglobulinler, spesifik imünoglobulinler, hepatit B immünoglobulin

ATC-kodu: J06BB04

Etki mekanizması:

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

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

Öncesinde anti-HB_s 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 İmmüoglobulini (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-HB_s 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-HB_s 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 immüoglobulininin farmakokinetiği ve güvenilirliği başlıklı çalışmada, sağlıklı gönüllülerde intramüsküler uygulamayı takiben solvent/deterjan ile muamele edilmiş insan kuduz immüoglobulininin (HyperRAB[®] S/D) kısa-dönem güvenilirliği değerlendirilmiş ve temel farmakokinetik belirlenmiştir.

Solvent/deterjan ile muamele edilmiş insan immüoglobulininin 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 immüoglobulin 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. İntramüsküler 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 titresi 4. gün gözlendi (72 saat). 2. ve 21. günler arasında titreler 1:6-1:14 aralığı içindeydi.

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

Emilim:

İntramüsküler kullanım için Hepatit B İmmünoglobulini (insan) alıcının dolaşımına 2-3 gün içerisinde geçer. Pik serum seviyesi yaklaşık 5 günde görülür.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

İnsan Hepatit B İmmünoglobulinin yarı ömrü yaklaşık 3-4 haftadır. Bu yarı ömür hastadan hastaya değişebilir.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durumlar:

Eliminasyonu dozla orantılı olarak lineerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri:

Hayvan farmakolojisi

İnsan immünoglobulininin farmakokinetik özellikleri üzerine solvent/deterjan etkisi tavşanlarda ve makaklarda incelenmiştir. Maksimal plazma konsantrasyon zamanı (t_{maks}), maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}), 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 işlemleri insan immünoglobulininin akut ve subakut toksisitesi sıçanlarda ve tavşanlarda değerlendirilmiştir. Sıçan ve tavşanlar için solvent/deterjan işlemleri 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 işlemleri insan immünoglobulininin 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 çözülüp 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 enjektör içerisinde 0,5 mL IM enjeksiyon için çözeltidir.

Her ambalaj; kauçuk koruyucu içerisinde paslanmaz çelikten iğnesi ile birlikte bir adet kullanıma hazır enjektör 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 İmmünoglobulin (insan)-HYPERHEP B, korunmanız ve uyumunuz için UltraSafe iğne haznesi ve enjektörü ile birlikte temin edilir. UltraSafe iğne haznesi ve enjektör kullanımları için aşağıdaki talimatları lütfen takip ediniz:

Enjektör Kullanım Talimatları:

- 1)Önceden doldurulmuş enjektörü 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 enjektör 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:17.02.2014

10. KÜB' ÜN YENİLENME TARİHİ