

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

HEPAGAM B 312 IU/1 mL IM/IV enjeksiyonluk/infüzyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Hepatit B İmmüoglobulin (İnsan).

Her flakon 312 uluslararası birim/mL'den fazla insan hepatit B immüoglobulini içerir.

HEPAGAM B (Hepatit B İmmüoglobulin (İnsan) Enjeksiyonu), hepatit B yüzey antijenine (anti-HBs) karşı antikorlar içeren saflaştırılmış gama globulin (% 5 veya 50 mg/mL) fraksiyonunun steril bir çözeltisidir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6-1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

IM/IV enjeksiyonluk/infüzyonluk çözelti
Çözelti berrak veya hafif opalesandır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

1. HB_sAg içeren veya içerme 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,
 - a- 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,
 - b- Perinatal olarak bebeğin, HB_sAg pozitif (HB_eAg pozitif veya negatif oluşundan bağımsız olarak) anneden doğması (normal veya sezaryen ile),
 - c- HB_sAg pozitif cinsel partner ile şüpheli ilişki,

d- 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 antikör cevabı vermemiş kişiler aşısız gibi değerlendirilmelidir.
3. Karaciğer transplantasyonu sonrası rekürren riski taşıyan karaciğer transplant alıcılarında endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji /uygulama sıklığı ve süresi:

Maruz kalma sonrası profilaksi

Maruz kalma sonrası profilaksi endikasyonları ile ilgili olarak HEPAGAM B aşağıda belirtilen şekilde olmak üzere intramüsküler verilmektedir:

Enfeksiyöz maddelerin bir kişiden diğerine bulaşmasını önlemek amacıyla her kişi için ayrı bir flakon, steril şırınga ve iğne kullanılması önem arz etmektedir.

HEPAGAM B, hepatit B aşısına karşı aktif bağışıklık tepkisini bozmadan aynı zamanda (ancak farklı uygulama yerinden) veya hepatit B aşısından bir ay öncesine kadar uygulanabilir. Canlı atenüe virüs aşılarının etkinliği, immünoglobulin uygulamasıyla bozulabilir; yeniden aşılama gerekli olabilir.

HB_sAg içeren kan ile riskli karşılaşma

Aşağıdaki Tablo 1, maruziyetin kaynağına ve maruz kalan kişinin aşı durumuna göre perkütan (iğne, ısırma, kesici uçlar), oküler veya mukoza zarından maruziyet için profilaksiyi özetlemektedir.

En yüksek etkinlik için, maruz kalmayı takiben yedi gün sonraki değeri belirsiz olduğundan, HEPAGAM B ile pasif profilaksi maruziyetten sonra mümkün olan en kısa sürede verilmelidir. Maruziyetten sonra mümkün olan en kısa sürede ve mümkünse 24 saat içinde intramüsküler olarak vücut ağırlığına göre 0,06 mL/kg enjeksiyon uygulanmalıdır. Aşıyla ilgili dozaj bilgileri için hepatit B aşı prospektüsüne bakın.

Hepatit B aşısını reddeden veya aşıya karşı tepki göstermeyen kişilere ilk dozdan sonra bir ay içerisinde ikinci doz HEPAGAM B verilmelidir.

Tablo 1 Perkütan veya permukozal maruz kalmayı takiben hepatit B'nin profilaksisi için öneriler

Kaynak	Maruz kalan kişi	
	Aşı olmamış	Aşı Olmuş
HB _s Ag-pozitif	1.Hepatit B İmmünoglobulin (insan) hemen bir kere verin* 2.HB aşı serilerini başlatın†	1. Anti-HBs için maruz kalanı test edin 2. Eğer antikör yetersizse‡, Hepatit B İmmünoglobulin (insan) HB aşı güçlendirme dozuyla birlikte derhal 1 kere verin veya 1 ay sonra Hepatit B İmmünoglobulin (insan)*

		ikinci dozunu verin.
Bilinen kaynak - HB _s Ag-pozitif için yüksek risk	1. HB aşısı serilerini başlatın 2. HB _s Ag'nın kaynağını test edin. Pozitif olursa Hepatit B İmmüoglobulin (insan) 1 kere verilmelidir.	1. Eğer maruz kalan kişi aşısıya tepki gösteren değilse HB _s Ag için test kaynağı: eğer kaynak HB _s Ag-pozitifse hepatit B immüoglobulin (insan) HB aşısı güçlendirme dozuyla birlikte derhal 1 kere verin veya 1 ay sonra [§] Hepatit B immüoglobulinin (insan)* ikinci dozunu verin.
Bilinen kaynak - HB _s Ag-pozitif için düşük risk	HB aşısı serilerini başlatın.	Hiçbir şey gerekmemektedir.
Bilinmeyen kaynak	HB aşısı serilerini başlatın.	Hiçbir şey gerekmemektedir.

* Kilogramda 0,06 mL'lik Hepatit B immüoglobulin (insan) dozu.

† Uygun doz için imalatçının önerisine bakın.

‡ Radyo immüoeseeye göre 10 mIU/mL anti-HBs'den daha az, enzim immüoeseeye göre negatif.

§ Enaz dört doz aşından sonra hiçbir tepki yoksa iki doz Hepatit B immüoglobulin (insan) tercih edilmektedir.

Perinatal olarak bebeğin, HB_sAg pozitif anneden doğması

Tablo 2, HB_sAg pozitif olduğu bilinen veya taranmamış annelerden doğan bebekler için önerilen hepatit B profilaksi programını içermektedir.

HB_sAg-pozitif olduğu bilinen annelerden doğan bebekler, bebeğin fizyolojik stabilizasyonundan sonra ve tercihen doğumdan sonraki 12 saat içinde 0,5 mL HEPAGAM B almalıdır. Hepatit B aşısı serisi, kontrendike değilse, HEPAGAM B ile aynı anda verilen ilk aşı dozu ile aynı anda, ancak farklı bir yerde başlatılmalıdır. Aşının sonraki dozları, üreticinin tavsiyelerine göre uygulanmalıdır.

Doğum için kabul edilen ve prenatal dönemde HB_sAg taraması yapılmayan kadınlara test yapılmalıdır. Test sonuçları beklenirken, yeni doğan bebeğe doğumdan sonraki 12 saat içinde hepatit B aşısı yapılmalıdır (doz için üreticinin tavsiyelerine bakın). Annenin daha sonra HB_sAg-pozitif olduğu tespit edilirse, bebeğe mümkün olan en kısa sürede (doğumdan sonraki 7 gün içinde) 0,5 mL HEPAGAM B verilmelidir. Ancak 48 saat sonra verilen HEPAGAM B'nin etkinliği bilinmemektedir. HB_sAg ve anti-HBs testinin 12 ila 15 aylıkken yapılması önerilir. HB_sAg saptanamıyorsa ve anti-HBs varsa çocuk korunmuştur.

Tablo 2 Hepatit B virüsü enfeksiyonunun doğum öncesi (perinatal) bulaşmasını önlemek için tavsiye edilen Hepatit B İmmünoprofilaksi Programı

Çocuğun yaşı		
İlacın verilmesi	HB _s Ag-pozitif olarak bilinen anneden doğan çocuk	HB _s Ag incelemesinden geçmeyen anneden doğan çocuk
İlk aşı* Hepatit B İmmüoglobulin (İnsan) †	Doğumdan sonra (12 saat içerisinde) Doğumdan sonra (12 saat içerisinde)	Doğumdan sonra (12 saat içerisinde) eğer anne HB _s Ag-pozitif olarak bulunursa dozu çocuğa hemen ve doğumdan sonra en geç 1 hafta içerisinde verin.
İkinci aşı*	1 ay	1 - 2 ay
Üçüncü aşı*	6 ay ‡	6 ay ‡

* Uygun doz için imalatçının tavsiyesine bakın.

† Aşı için kullanılan yerden farklı bir bölgeye kas içine verilen 0,5mL

‡ ACIP (Aşı Uygulama Danışma Komitesi) tavsiyelerine bakın.

HBsAg pozitif cinsel partner ile şüpheli ilişki

Cinsel partnerleri akut hepatit B enfeksiyonu olan tüm duyarlı kişiler, tek bir HEPAGAM B (0,06 mL/kg) almalı ve eğer kontrendike değilse son cinsel temastan sonra 14 gün içerisinde veya enfekte olan kişi ile cinsel temas devam edecekse, hepatit B aşısı serilerinin başlatılması gereklidir. HEPAGAM B ile birlikte aşının yapılması maruz kalınma sonrası tedavinin etkinliğini artırabilir. Aşının uzun süreli koruyuculuk sağlama gibi bir ilave avantajı vardır.

Ev içinde akut hepatit B enfeksiyonu geçiren birisinin varlığında Anne veya çocuğun bakıcısının akut HBV enfeksiyonu varsa; yaşı 12 aydan küçük çocuğun profilaksisi için, 0,5 mL HEPAGAM B ve hepatit B aşısı yapılmalıdır. Diğer ev halkının, akut HBV enfeksiyonu olan indeks hastanın kanı ile tanımlanabilir bir teması olmadıkça ve diş fırçası veya traş jiletini paylaşmadıkça korunması endike değildir. Bu gibi temaslar cinsel temaslar gibi nitelendirilmelidir. Eğer indeks hasta HBV taşıyıcısı olursa onunla ev içinde temas eden herkesin hepatit B aşısı olması gerekmektedir.

Karaciğer transplantasyonu sonrası rekürren riski taşıyan karaciğer transplant alıcılarında

Hepatit B'li erişkin hastalarda karaciğer naklini takiben hepatit B nüksünün önlenmesi için, HEPAGAM B (Hepatit B İmmünoglobulin (İnsan) Enjeksiyonu), serum anti-HBs düzeylerini 500 mili-uluslararası ünite/mL'nin üzerinde olacak şekilde aşağıda açıklandığı üzere intravenöz olarak uygulanmalıdır.

Literatür, Hepatit B İmmünoglobulin (HBIG) profilaksisinin, daha uzun süreler boyunca (altı aydan fazla) 500 mili-uluslararası birim/mL'den daha yüksek anti-HBs düzeylerine ulaşmak için yüksek dozlarda uygulandığında en etkili olduğunu doğrulamıştır. Aşağıda açıklanan önerilen dozlama programı, 500 mili-uluslararası birim/mL'den daha yüksek anti-HBs seviyelerine ulaşmak için tasarlanmıştır. Bu rejim, bir Faz III klinik denemesinde doğrulanmıştır.

Önerilen Doz ve Dozaj Ayarlanması

Her bir HEPAGAM B dozu intravenöz olarak 35 mL (10.920 IU anti-HBs) olarak verilmelidir. İlk doz nakledilen karaciğer grefti (anhepatik faz) ile aynı anda verilmeli ve sonraki doz Tablo 3'te önerildiği gibi yapılmalıdır.

İlk doz ayarlamasına izin vermek için tedavinin ilk haftasından sonra anti-HBs seviyeleri ölçülmelidir.

Tablo 3 HBV kaynaklı karaciğer nakli hastalarında klinik çalışmalarla desteklenen HEPAGAM B doz tayini rejimi

Anhepatik faz*	Ameliyat sonrası 1. hafta*	Ameliyat sonrası 1- 3. aylar	Daha sonraki 4. ay
Birinci doz	Gün 1-7'den itibaren günlük	14üncü günden itibaren 2 haftada bir	Aylık

*Anti-HBs düzeyleri dozajın ilk defa ayarlanmasına izin vermek için tedavinin ilk haftasını

takiben ölçülmelidir.

HEPAGAM B doz ayarlama, karaciğer naklini takiben birinci hafta içinde 500 mIU/mL'lik anti-HBs seviyelerine ulaşmayan hastalarda gerekebilir. Cerrahi kanaması veya abdominal sıvı drenajı (> 500 mL) olan veya plazmaferez uygulanan hastalar, dolaşımdaki aşırı Anti-HBs kaybına karşı özellikle duyarlıdır.

Aşağıda açıklanan doz ayarlaması önerilir.

• Doz rejimi, anti HBs hedefine ulaşılan kadar her 6 saatte bir 5460 IU'ya (17,5 mL IV) yükseltilmelidir.

HEPAGAM B tedavisinin devamına ve/veya tedavi ayarlamasına karar vermek için serum HBsAg, HBV-DNA ve HBeAg ile anti-HBs antikor düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi yapılmalıdır.

Tedaviye bağlı advers olaylar gelişen hastalarda, özellikle HBsAg ile immüno-çökelti oluşturabilecek büyük miktarlarda hepatit B immüno-globulinden immün komplekslerin gelişebileceği postoperatif dönemde, HEPAGAM B infüzyon hızı azaltılmalıdır. İmmün kompleks oluşumu ile ilgili semptomlar, antihistaminikler veya analjezik ajanlarla tedavi edilmelidir.

Kaçırılan Doz

Planlanan bir doz atlanırsa, HEPAGAM B kaçırılan doz(lar)dan sonra mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır. Sonraki dozların zamanlaması, tedavi eden hekim ve HEPAGAM B doz rejimi tarafından belirlenmelidir.

Uygulama şekli:

HEPAGAM B, aseptik şartlar altında intramüsküler ve intravenöz verilmek için hazırlanmış olmalıdır.

Enfeksiyöz ajanların bir kişiden diğerine bulaşmasını önlemek için her hasta için ayrı bir şişe, steril şırınga ve iğne kullanılması önemlidir.

Ürünü uygulamadan önce oda veya vücut sıcaklığına getirin.

ŞİŞEYİ ÇALKALAMAYIN; KÖPÜKLENMESİNDEN KAÇININ.

İlacın verilmesinden önce parenteral ilaçlar, içerisinde partikül halindeki madde ve renk değişimi açısından gözle kontrol edilmelidir.

İntramüsküler

HEPAGAM B çocuklarda doğumu takiben 12 saat içerisinde, yetişkinlerde ise maruz kalındığında 48 saat içerisinde intramüsküler verilmelidir.

Enjeksiyon deltoid kas içine veya miadında doğan çocuklarda anteriolateral uyluk içine yapılmalıdır. Hepatit B aşısı ile birlikte verilirse HEPAGAM B'nin aşının etkisizleşmesini önlemek için farklı bölgeye enjekte edilmesi gerekmektedir.

İntravenöz

HEPAGAM B, bir damar yolu filtresi ve sabit bir infüzyon pompası içeren bir uygulama seti

kullanılarak ayrı bir intravenöz damar yolundan uygulanmalıdır.

Damar içi uygulamadan önce HEPAGAM B'nin seyreltilmesi tercih ediliyorsa, seyreltici olarak normal salin kullanın.

Su içinde çözülmüş dekstroz (% 5) kullanmayın (D5W).

İlaç verme hızı dakikada 2 mL olarak ayarlanmalıdır. Hastada rahatsızlık varsa veya infüzyon hızıyla ilgili endişe varsa, infüzyon hızı dakikada 1 mL ve hatta daha yavaş olacak şekilde düşürülmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Akut böbrek yetmezliğine yatkın veya böbrek yetmezliği olan hastalarda intravenöz immünoglobulin (insan) ürünlerinin pratik olarak mümkün olan en minimum konsantrasyon ve infüzyon hızında uygulanması tavsiye edilmiştir.

Karaciğer nakli yapılan hastalar serum anti-HBs antikor düzeyleri için düzenli olarak izlenmelidir.

Pediyatrik popülasyon (18 yaş altında):

HEPAGAM B, pediatrik popülasyonda hepatit B virüsünün doğrudan bulaşmasını önlemede güvenli ve etkin olarak bulunmuştur. HB_sAg-pozitif olan annelerden doğan çocuklarda hepatit B'nin oluşmasına karşı korunma oranı % 98 olmuştur. Güvenlikle ilgili hiçbir endişe belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon (65 yaş üstünde):

65 yaşın üzerindeki hastalarda HEPAGAM B'nin güvenli ve etkin olup olmadığı tespit edilmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Maruz kalınma sonrası profilaksi endikasyonları için HEPAGAM B intramüsküler olarak uygulanmaktadır.

Ciddi trombositopenisi veya intramüsküler enjeksiyonu kontrendike edecek herhangi bir pıhtılaşma bozukluğu olan hastalara HEPAGAM B, beklenen faydalar olası risklere ağır bastığı takdirde verilmelidir.

Şu durumlarda kontrendikedir:

- Bir anaflaktik öyküsü veya ürünün herhangi bir bileşenine karşı ciddi bir sistem tepkisi gösteren hastalarda,
- IgA yetersizliği olan hastalarda (HEPAGAM B 40 mikrogram/mL'den daha az IgA içermekle beraber yetersizliği olan hastalar IgA antikorlarını oluşturma potansiyeline sahip olabilir ve bir anaflaktoid reaksiyon gösterebilir)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel

HEPAGAM B intravenöz veya intramüsküler verilmek üzere formüle edilmiş olmakla beraber HEPAGAM B, karaciğer naklini takiben hepatit B'nin nüksetmesini önlemek için sadece intravenöz olarak uygulanmalıdır. Doz başına gereken büyük hacim (35 mL) nedeniyle ve birçok karaciğer transplantasyonu hastasında, transplantasyonu takiben intramüsküler uygulamaya kontrendikasyon yaratabilen trombositopeni veya pıhtılaşma bozuklukları olacağından intravenöz uygulama gereklidir.

İntravenöz uygulama için, karaciğer naklini takiben, bazı advers ilaç reaksiyonları infüzyon hızıyla ilişkili olabilir. Bölüm 4.2'de verilen önerilen infüzyon hızı, yakından takip edilmelidir. Hastalar, infüzyon süresi boyunca ve infüzyondan hemen sonra herhangi bir semptom açısından yakından monitorize edilmeli ve dikkatle izlenmelidir.

HBIG ve dolaşımdaki HBsAg arasında immün kompleks oluşumu nedeniyle hastalarda tedaviye bağlı advers olaylar gelişirse, doz ayarlamaları gerekebilir. İmmün komplekslerle ilgili semptomlar, antihistaminikler veya analjezik ajanlarla tedavi edilmeli ve HEPAGAM B infüzyon hızı azaltılmalıdır (bkz. bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama yöntemi).

İzlenebilirlik

Biyolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini artırmak için uygulanan ürünün adı ve seri numarası açıkça kaydedilmelidir.

Bulaşıcı Enfeksiyöz Ajanlar,

HEPAGAM 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. HEPAGAM 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 virüsler için etkili 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.

Kardiyovasküler

Maruz kalınma sonrası profilaksi endikasyonları için HEPAGAM B intramüsküler olarak uygulanmaktadır. Ciddi trombositopenisi veya intramüsküler enjeksiyonu kontrendike edecek herhangi bir pıhtılaşma bozukluğu olan hastalara, beklenen faydalar olası risklere ağır bastığı takdirde HEPAGAM B verilmelidir.

İmmünoglobulin intravenöz (İnsan) (IVIG) ile bağlantılı olarak nadir trombotik olaylar bildirilmiştir. Risk altındaki hastalar arasında ateroskleroz öyküsü, çoklu kardiyovasküler risk faktörleri, ileri yaş, bozulmuş kalp debisi, hiper pıhtılaşma bozuklukları, uzun süreli hareketsizlik süreleri ve/veya bilinen veya şüphelenilen hiperviskozitesi olanlar yer alabilir.

HEPAGAM B'yi takiben trombotik advers olay riski son derece düşük olmasına rağmen, kriyoglobulinler, açlık kilomikronemisi/belirgin yüksek triaçilgliseroller (trigliseritler) veya monoklonal gamopatileri olanlar dahil olmak üzere hiperviskozite riski altındaki hastalarda dikkatli olunmalıdır. Trombotik olay geliştirme riski olan hastalarda HEPAGAM B'yi uygulanabilir minimum infüzyon hızında uygulayın.

Renal

İntravenöz immünoglobulin (insan) ürünlerinin akut böbrek hastalığına yatkın olan veya böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğu meydana getirdiği rapor edilmiştir. Bu gibi hastalarda intravenöz immünoglobulin (insan) ürünlerinin uygulanabilir minimum konsantrasyonda ve infüzyon hızında verilmesi önerilmiştir. Böbrek fonksiyon bozukluğu bulunduğu çeşitli intravenöz immünoglobulin (insan) ürünleriyle birlikte rapor edilmişken, bu raporların ekserisinde bir stabilizör olarak sükroz kullanan ürünler yer almıştır. HEPAGAM B bir stabilizör olarak sükroz içermemektedir. Bunlar dikkate alınmaksızın, böbrek fonksiyonunun HEPAGAM B'nin verilmesinden önce ve ilacın verilmesini takip eden uygun aralıklarla değerlendirilmesi, bilhassa akut böbrek bozukluğu riskine sahip hastalar için önerilmiştir. Eğer böbrek fonksiyon bozukluğu meydana gelirse, HEPAGAM B'nin infüzyon hızının azaltılmasının gerekli olup olmadığını veya ürünün kullanımına devam edilip edilmeyeceğini saptamak için klinik değerlendirmeden yararlanılır.

Duyarlılık

HEPAGAM B verilmesini takiben alerjik reaksiyonlar meydana gelmiş olduğu için (Bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler), herhangi bir alerjik reaksiyonun tedavi edilmesi için epinefrin ve difenhidramin bulundurulmalıdır.

HEPAGAM B eser miktarda IgA (<40 mikrogram/mL) içermektedir. IgA'ya karşı antikorları olduğu bilinen hastalar, ciddi hipersensitivite ve anafilaktik reaksiyon açısından daha büyük bir risk altındadır. HEPAGAM B, IgA'ya karşı antikorları bulunan IgA eksikliği hastalarında ve hipersensitivite geçmişinde kontrendikedir (bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar).

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Canlı virüs aşısı ile etkileşim:

Hepatit B İmmünoglobulin verilmesi kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği gibi canlı atenüe virüs aşılarının etkinliğini azaltabilir. HEPAGAM B'nin verilmesinden sonra yaklaşık 3 ay kadar canlı virüs aşılarının yapılması ertelenmelidir. Canlı virus aşısından sonra 14 gün geçmeden

HEPAGAM B alan hastalar, serolojik testleri antikorların üremiş olduğunu göstermedikçe, HEPAGAM B uygulamasından 3 ay sonra yeniden aşılmalıdır.

İlaç-İlaç Etkileşimleri

HEPAGAM B ve diğer ilaçların birlikte kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Diğer ilaçlarla etkileşim gösterilmemiştir.

İlaç-Gıda Etkileşimleri

Gıda ile etkileşim gösterilmemiştir.

İlaç-Bitkisel ürün Etkileşimleri

Bitkisel ürünlerle etkileşim gösterilmemiştir.

İlaç-Laboratuvar etkileşimi:

Hepatit B İmmünoglobulin (insan) verilmesinden sonra pasif olarak transfer edilmiş olan antikorların hastanın kanında geçici bir artış göstermesi serolojik testlerde yanıltıcı pozitif sonuçlara yol açabilir (örn: Coomb's testi).

Kan glukoz testi

HEPAGAM B içinde yer alan maltoz, örneğin glukoz dehidrojenez pirolokuinonunu (GDH- PQQ) esas alanlar olmak üzere, kan şekeri izleme sistemlerinin bazıları ile etkileşebilir. HEPAGAM B intravenöz olarak uygulansa da, yanlış yüksek glukoz okumaları potansiyeli nedeniyle, HEPAGAM B dahil maltoz içeren parenteral ürünler alan hastalarda kan glukoz düzeylerini test etmek veya izlemek için yalnızca glukozu özgü test sistemleri kullanılmalıdır. Bu durum, yaşamı tehdit eden hipoglisemiye yol açan uygunsuz insülin uygulamasıyla sonuçlanan yanlış yüksek glukoz değerlerine neden olabilir. Gerçek hipoglisemi vakaları, hipoglisemik durum yanlış yüksek sonuçlarla maskelenirse tedavi edilmeyebilir.

Test çubuklarıyla yapılanlar da dahil olmak üzere kan şekeri test sistemiyle ilgili ürün bilgileri, maltoz içeren parenteral ürünlerle birlikte kullanıma uygun olup olmadığı tespit etmek için dikkatle gözden geçirilmelidir. Eğer herhangi bir belirsizlik varsa, maltoz içeren parenteral ürünlerle bu sistemi kullanmanın uygun olup olmadığını tespit edebilmek için test sistemi üreticisiyle iletişime geçilmelidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik katagorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Bilinen olumsuz etkisi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

HEPAGAM B ile hayvan üreme çalışmaları yapılmamıştır. HEPAGAM B'nin hamile bir kadına verildiğinde fetal zarara neden olup olmadığı veya üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği de bilinmemektedir. Bununla birlikte, immünoglobulinler, herhangi bir belirgin olumsuz üreme etkisi olmaksızın, hamilelik sırasında uzun yıllardır yaygın olarak kullanılmaktadır. HEPAGAM B

uygulamasının risk/faydası, her bir vaka için değerlendirilmelidir.
Klinik denemeler sırasında gebelikte maruziyetin boyutu deneyimlenmemiştir.

Laktasyon dönemi

HEPAGAM B'nin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Birçok ilaç anne sütüne geçtiğinden, emziren bir anneye HEPAGAM B uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan üreme çalışmaları yürütülmemiştir. İnsanlardaki üreme yeteneği/fertiliteyi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımını üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımını üzerine etkisi bilinmemektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlik profilinin özeti

Maruziyet sonrası profilakside intramüsküler kullanım ile bildirilen en yaygın yan etkiler diyare, ateş, bulantı, artralji, miyalji ve baş ağrısıdır. Olayların çoğu hafif olarak rapor edilmiştir.

Karaciğer naklini takiben hepatit B nüksünün önlenmesinde, HEPAGAM B gibi intravenöz immünoglobulinler için en yaygın beklenen advers ilaç reaksiyonları titreme, ateş, baş ağrısı, kusma, alerjik reaksiyonlar, mide bulantısı, artralji ve orta derecede bel ağrısıdır.

HEPAGAM B'nin onayından sonra bildirilen advers ilaç reaksiyonları, büyüklüğü belirsiz bir popülasyondan gönüllü olarak rapor edilmiştir; bu nedenle sıklıklarını güvenilir bir şekilde tahmin etmek veya ilaca maruz kalma ile nedensel bir ilişki kurmak her zaman mümkün değildir.

Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

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

MedDRA Standart Sistem Organ Sınıfı (SOC)	Advers olay	Sıklık
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Anafilaktoid reaksiyon	Bilinmiyor
	Anafilaktik şok	Bilinmiyor
	Hipersensitivite	Bilinmiyor
Sinir sistemi hastalıkları	Baş dönmesi	Bilinmiyor
	Baş ağrısı	Bilinmiyor
Kardiyak hastalıklar	Sinüs taşikardisi	Bilinmiyor
Vasküler hastalıklar	Çilt kızarıklığı	Bilinmiyor
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Dispne	Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıklar	Abdominal ağrı	Bilinmiyor

	Mide bulantısı	Bilinmiyor
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Soğuk terleme	Bilinmiyor
	Eritematöz döküntü	Bilinmiyor
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Sırt ağrısı	Bilinmiyor
	Kasık ağrısı	Bilinmiyor
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Asteni	Bilinmiyor
	Göğüs ağrısı	Bilinmiyor
	Titreme	Bilinmiyor
	Üşüme	Bilinmiyor
	Sıcak basması	Bilinmiyor
	Hastalık benzeri influenza	Bilinmiyor
	Keyifsizlik	Bilinmiyor
	Ağrı	Bilinmiyor
	Pireksi	Bilinmiyor
Gözlemler	Lipaz artışı	Bilinmiyor
	Transaminaz artışı	Bilinmiyor

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

HEPAGAM B'nin aşırı dozda kullanımının sonuçlarına ilişkin veri bulunmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmün serum ve immünoglobulinler / Spesifik immünoglobulinler / Hepatit B immünoglobulin
ATC Kodu: J06BB04

Etki mekanizması:

Maruziyet sonrası Profilaksi

HEPAGAM B'ye benzer hepatit B immünoglobulinleri ile 1983'ten önce yürütülen klinik çalışmalar, hepatit B aşısı ve Hepatit B İmmünoglobulinin (İnsan) kas içi yolla aynı anda uygulanmasının avantajını göstermiştir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP), belirli hepatit B maruziyet durumlarının ardından kombinasyon profilaksisinin sağlanmasını tavsiye eder. Maruziyet sonrası profilaksi ile ilgili öneriler, öncelikle yenidoğanlarda yapılan çalışmalardan elde edilen mevcut etkililik verilerine dayanmaktadır. Hepatit B vakaları, önceden var olan anti-HBs antikorlarına sahip kişilerde HBV'ye

maruz kaldıktan sonra nadiren görülür.

Karaciğer Nakli Sonrası Hepatit B Tekrarının Önlenmesi

Hepatit B virüsü yeniden enfeksiyonu, dolaşımdaki HBV partikülleri nedeniyle greftin ani yeniden enfeksiyonunun, ekstra hepatik bölgelerden gelen HBV partiküllerinden greftin yeniden enfeksiyonunun veya her ikisinin bir sonucudur.

Hepatit B İmmüoglobulinin (HBIG), nakledilen karaciğeri HBV re-enfeksiyonuna karşı koruma mekanizması iyi anlaşılmamıştır. Bir hipotez, HBIG'nin, varsayılan bir HBV reseptörünü bloke ederek ekstra hepatik bölgelerden HBV salıverilmesine karşı saf hepatositleri koruduğudur. Alternatif olarak, HBIG, immün çökeltme ve immün kompleks oluşumu yoluyla dolaşımdaki viryonları nötralize edebilir veya hedef hücre lizisi ile sonuçlanan antikora bağlı hücre aracılı sitotoksikite yanıtını tetikleyebilir. Ek olarak, HBIG'nin hepatositlere bağlandığı ve hücreler içinde HBsAg ile etkileşime girdiği rapor edilmiştir.

Mekanizma ne olursa olsun, HBIG tedavisine doza bağımlı bir yanıt olduğuna dair kanıt vardır.

Farmakodinamik etkiler

Hepatit B immüoglobulin ürünleri, hepatit B virüsüne pasif bağışıklama sağlar ve hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitif hastalarda karaciğer nakli sonrası hepatit B nüksünü önemli ölçüde azaltır ve greft ve hasta sağkalımını artırır.

Karaciğer transplantasyonunu takiben hepatit B nüksünün önlenmesinde HBIG profilaksisinin klinik etkinliği doza, uygulama süresine ve transplantasyon sırasında hastanın viral replikasyon durumuna bağlıdır.

HBIG en çok, uzun süreler boyunca (altı aydan fazla) 500 mili-uluslararası birim/mL'den daha yüksek anti-HBs seviyelerine ulaşmak için yüksek dozlarda uygulandığında etkilidir. Literatür verilerinin bir meta-analizi, uzun süreli yüksek doz HBIG ile tedavi edilen hastalarda, uzun süreli, düşük doz HBIG ile tedavi edilen deneklerde % 40,4'lük bir tekrarlama oranına kıyasla, hepatit B tekrarlama oranının % 15,2 olduğunu göstermiştir. HBIG ile kısa süreli immünoprofilaksi, hepatit B nüksünü geciktirebilir, ancak genel re-enfeksiyon oranı, tedavi edilmeyen hastalara benzerdir. Bu nedenle tedaviye uzun süreli devam edilmesi önemlidir.

Karaciğer nakli sırasında viral replikasyonun olmaması (serumda HBeAg ve/veya HBV DNA'nın olmaması), HBIG'nin etkinliğindeki bir artış ile ilişkilidir. Sonuç olarak, karaciğer transplantasyonu sırasında viral replikasyonun hiç olmadığı veya düşük düzeyde olduğu hastalarda HEPAGAM B önerilir.

Klinik etkililik ve güvenlik

Klinik Araştırma Literatürü ve Meta-Analizin Sistemik Bir İncelemesi

Çok sayıda literatür raporu, Hepatit B İmmüoglobulin veya HBIG ile tedavinin, hepatit B nüksünü azaltmada ve HBsAg pozitif hastalarda karaciğer nakli sonrası greft ve hasta sağkalımını artırmada etkili olduğunu göstermiştir. Özellikle, 17 merkezden ardışık 372 HBsAg pozitif hastayı inceleyen bir dönüm noktası olan Avrupa çalışması, karaciğer transplantasyonundan sonra hepatit B nüksünün önlenmesinde yüksek doz HBIG ile uzun süreli immünoprofilaksinin etkinliğini belirlemiş ve bu endikasyon için klinik uygulamayı değiştirmiştir. Karaciğer transplantasyonunu takiben HBV nüksünün önlenmesinde HBIG'nin etkinliğini değerlendirmek için bu literatür

verilerinin sistematik bir incelemesi ve meta-analizi yapılmıştır.

Bu meta-analiz, hepatit B'li deneklerde karaciğer transplantasyonunu takiben HBIG monoterapisi ve/veya profilaksi yapılmamasına ilişkin çalışmalardan elde edilen klinik literatür raporlarını incelemiştir. 1922 hastanın dahil olduğu toplam 37 çalışma analiz edilmiştir. Ana bulgu, HBIG profilaksisinin, hiçbir profilaksi uygulanmamasına kıyasla karaciğer transplantasyonu sonrası HBV nüksünün önlenmesinde etkili olmasıdır. Meta-analiz sonuçları, HBIG profilaksisinin karaciğer transplantasyonundan sonra hepatit B nüksünü önemli ölçüde azalttığını, hepatit B nüks oranlarının HBIG alan hastalarda % 37,5 olduğunu, profilaksi almayan hastalarda ise %80,3 olduğunu göstermiştir. Meta-analiz ayrıca, HBIG ile tedavi edilen hastalarda hepatit B nüks oranının azalması ile karaciğer transplantasyonunu takiben hepatit B virüsü (HBV) ile ilişkili ölümlerin insidansının azalması arasında bir korelasyon gösterdi: profilaksi almayan hastalarda % 14 olan oran HBIG ile tedavi edilen hastalarda % 5'e inmiştir.

HBIG profilaksisi, karaciğer transplantasyonundan hemen önce HBV replikasyonu hiç olmayan veya düşük seviyelerde olan hastalara uzun süreler boyunca (altı aydan fazla) 500 mili-uluslararası birim/mL'den daha yüksek anti-HBs konsantrasyonları elde etmek için yüksek dozlarda uygulandığında en etkili olmuştur.

Karaciğer Nakli Sonrası Hepatit B Nüksünün Önlenmesine Yönelik Klinik Çalışmalar

HEPAGAM B'nin karaciğer transplantasyonunu takiben hepatit B nüksünün önlenmesindeki etkililiğini inceleyen bir klinik çalışma 25'den fazla hasta ile yapılmıştır. Çalışma, HB_sAg-pozitif / HB_eAg-negatif karaciğer nakli hastalarını içeren çok merkezli, açık etiketli bir üstünlük çalışmasıdır. Çalışma iki kolu içeriyordu; transplant sırasında başlayan ve bir yıl boyunca devam eden HEPAGAM B'nin tarif edilen doz rejimini almak için kaydolan aktif bir hasta grubu ve çizelge incelemesiyle toplanan verilerle geçmiş hastalardan oluşan retrospektif tedavi edilmemiş bir kontrol grubu. Bu çalışmanın ara raporunda, retrospektif tedavi görmemiş kontrol hastalarına kıyasla HEPAGAM B'nin HBV nüksünü önlemedeki etkinliği değerlendirilmiştir.

Tablo 4 Hepatit B ile İlişkili Karaciğer Nakli Hastalarında Klinik Çalışmalar için Hasta Demografiklerinin Özeti

Çalışma No.	Çalışma dizaynı	Doz, Uygulama yolu ve süresi	Çalışmaya katılan sayısı (n=sayı)	Ortalama yaş (Aralık)	Cinsiyet
HB-005 (Ara analiz)	HB _s Ag pozitif /HB _e Ag negatif karaciğer nakli hastalarında çok merkezli, açık etiketli, tarihsel olarak kontrollü üstünlük çalışması	HEPAGAM B, >10000 IU / doz intravenöz infüzyonla uygulandı. Dozlama rejimi, nakil sırasında başlayan, ardından 7 gün boyunca günlük, 3 ay boyunca iki haftada bir ve daha sonra ayda bir olmak	n = 30 (HEPAGAM B için n = 16 ve geriye dönük tedavi edilmemiş kontrol grubu için n = 14)	48,8 yıl (33–68 yaş)	27 Erkek, 3 Kadın

		üzere 1 yıllık bir süre boyunca 24 dozdan oluşmuştur.			
--	--	---	--	--	--

Ara analiz, 30 karaciğer nakli hastasından alınan verileri içermiştir; Çalışmayı tamamlayan 16 HEPAGAM B hastası ve retrospektif tedavi görmemiş 14 kontrol hastası değerlendirilmiştir. HEPAGAM B aktif tedavi grubu (n = 16), yaş ortalaması 47,5 (ortalama 33-66 yıl) olan 14 erkek ve iki kadın hastadan oluşmaktaydı. Tüm aktif hastalar, Nisan 2004 ve Haziran 2005 tarihleri arasında Türkiye'de nakledilen Kafkas ırkından hastalardı. Retrospektif tedavi edilmeyen kontrol grubu (n = 14), ortalama yaşı 50,2 yıl (dağılım 37-68 yıl) olan 13 erkek ve bir kadın hastadan oluşuyordu. Retrospektif tedavi edilmeyen kontrol hastaları Ekim 1988 ile Nisan 1992 arasında Kuzey Amerika'da nakledilen Kafkas ırkından (n = 7, % 50) veya Asyalı (n = 7, % 50) idi. Her iki gruptaki hastalar, benzer giriş kriterlerini karşılayan, benzer tıbbi geçmişe sahip olan ve MELD ve / veya ChildPugh-Turcotte skorlarına göre nakilde benzer duruma sahip HB_sAg-pozitif / HB_eAg-negatif karaciğer nakli hastalarıdır.

Tablo 5 Karaciğer Nakli Sonrası Hepatit B Nüksünün Önlenmesi için Çalışma HB-005 Ara Sonuçları

Birincil Bitiş Noktası	HEPAGAM B	Retrospektif Tedavi Edilmemiş Kontrol	P-değeri (Fischer Testi)
HBV Tekrarlama Oranı, % (% 95 güven aralığı)	13,3 (0,2–33,9)	85,7 (57,2–98,2)	<0,001

HBV rekürrensi hastaların oranının birincil etkililik son noktası için (karaciğer transplantasyonundan dört hafta sonra HB_sAg-pozitif), önemli bir tedavi etkisi gözlenmiştir. Tablo 5'te özetlendiği gibi, HBV rekürrensi, retrospektif tedavi edilmemiş kontrol hastalarının 12/14 veya % 86'sına kıyasla HEPAGAM B hastalarının 2/15'inde veya % 13'ünde görülmüştür. 16 HEPAGAM B hastasından biri transplantasyondan iki hafta sonra öldü ve tüm etkinlik analizlerinden çıkarıldı, ancak güvenlik analizlerine dahil edildi. Ölüm, HBV veya çalışma ilacıyla ilgili değildi.

Transplantasyon sonrası HEPAGAM B monoterapisinin transplantasyon sonrası HBV rekürrensini önlemede etkili olduğu sonucu, rekürrens, sağkalım, anti-HBs seviyeleri ve karaciğer inflamasyonunun biyokimyasal bulguları tarafından da desteklenmektedir.

HEPAGAM B tedavi grubu için nüks etme süresi, HB_sAg-pozitif bir hasta için 365 gündü. Karşılaştırıldığında, retrospektif tedavi edilmeyen kontrol hastalarında nüks etme süresi ortalama 88 gün, % 95 güven aralığı 47 ila 125 gün olarak hesaplanmıştır. Sağkalım hesaplamaları, aktif tedavi grubundaki hastaların % 93'ünün (14/15), retrospektif kontrol hastalarının % 43'üne (6/14) kıyasla transplantasyon sonrası en az bir yıl hayatta kaldıklarını göstermiştir. Bir aktif hasta transplantasyondan 266 gün sonra öldü. Retrospektif kontrol hastaları için ortalama ölüm süresi, 339 gündü. HBV nüksü için son noktalar nüks anında, anti-HBs seviyelerinde gözlenen düşüş ve yüksek karaciğer fonksiyon testleriyle desteklenmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Hâlihazırda karaciğer nakli olan hastalarda HEPAGAM B'nin intravenöz kullanılmasıyla ilgili olarak hiçbir farmakokinetik bilgi mevcut değildir. Tarif edilen doz rejiminin (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli, Tablo 3) anti-HBs düzeylerini devam ettirme kabiliyeti, devam etmekte olan klinik deneyden alınan Hepatit B ile ilişkili olarak karaciğer nakli geçirmiş olan 14 hasta üzerinde yapılan bir ara analiz içinde incelenmiştir. Her dozdan önce ve sonra alınan anti-HBs seviyeleri 500 mIU/mL'lik hedefe ilk birkaç HEPAGAM B dozundan sonra ulaşıldığını ve 14 hastanın 12'sinde nakil sonrasında ilk yılı süresince bunun muhafaza edildiğini göstermiştir. Yukarıdaki Pozoloji ve uygulama şekli bölümünde tarif edildiği üzere bu seviyeler etkililikle ilişkilendirilmiştir.

0,06 mL/kg'lık dozun intramüsküler enjekte edilmesinden sonra HEPAGAM B'nin sağlıklı gönüllülerde izlediği farmakokinetik profil aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 6).

Tablo 6 İntramüsküler enjeksiyonla verildiği zaman sağlıklı gönüllülerdeki HEPAGAM B'nin farmakokinetik parametrelerinin özeti

	Cmaks	T ½ (saat)	EAA0-4	Dağılım hacmi
Ortalama tek doz	211,6 mIU/mL	24,5 gün	8253,9 mIU*gün/mL	7,0 ± 1,5 L

* milli-uluslararası birimler

Emilim

30 sağlıklı erkek ve kadın gönüllüye kas içinden verilen HEPAGAM B'nin (Hepatit B İmmünoglobulin (İnsan) Enjeksiyonu) farmakokinetik çalışması, literatürde bildirilen diğerlerine benzer farmakokinetik parametreler göstermiştir. Dağılım hacmi 7,0 ± 1,5 L'dir. HEPAGAM B'nin maksimum konsantrasyonu 215,6 mIU / mL olup, uygulamadan sonraki 5,4 ± 2,4 gün içinde ulaşılmıştır. HEPAGAM B tarafından elde edilen maksimum anti-HBs konsantrasyonu, aynı karşılaştırmalı farmakokinetik çalışma ile karşılaştırıldığında, ticari olarak mevcut bir HBIG'ninki ile tutarlı bulunmuştur. HEPAGAM B etkisinin başlamasına bir süre vardır ve intravasküler ve ekstravasküler boşluklar arasındaki kararlı duruma geçme süresi yaklaşık beş gündür.

Dağılım

Hepatit B İmmünoglobulin (insan) intravenöz kullanıldığında biyoyararlılığı tamdır ve hemen sağlanır. IgG, plazma ve intravenöz sıvı arasında hızla dağılır. İmmünoglobulin ürünlerinin sağlam bir kan beyin bariyerinden zayıf bir şekilde geçtiği gösterilmiştir.

Biyotransformasyon

İmmünoglobulinler ve immünkompleksler retikülo-endotelial sistem içinde yıkılır.

Eliminasyon

HEPAGAM B intramüsküler verildikten sonra yarı ömrü 24,5 gündür. Diğer immünoglobulin ürünleri ile ilgili çalışmalara dayanarak, intravenöz uygulamayı takiben yarılanma ömrünün biraz daha düşük olması beklenmektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

İnsanlarda immünoglobulin ürünlerinin intravenöz ve intramüsküler uygulamasıyla ilgili geniş deneyim olduğundan, Hepatit B İmmünoglobulin (İnsan) ile prelinik farmakoloji çalışmaları yapılmamıştır. Ürün insan kaynaklı olduğundan hayvanlara uygulandığında immünojenisite beklenir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Maltoz
Polisorbat 80
Eser miktarda tri-n-butil fosfat ve Triton X -100

6.2. Geçimsizlikler

HEPAGAM B, Dekstroz çözeltileri ile karıştırılmamalıdır. İntravenöz uygulama için HEPAGAM B diğer ilaçlardan ayrı olarak uygulanmalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

+2°C – +8°C'de buzdolabında saklanmalıdır. Dondurmayınız. Donmuş ürünleri çözüp kullanmayınız.
Etiket üzerindeki gösterilen son kullanma tarihinden sonra kullanmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Bromobütül kauçuk tıpalı, plastik flip-off başlıklı alüminyum kapaklı, 3 mL tip I cam flakon içerisinde 1,0 mL çözelti halinde sunulmaktadır.

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

Ürün kullanılmadan önce oda veya vücut ısısına getirilmelidir.

HEPAGAM B uygulanmadan önce gözle kontrol edilmeli, içinde parçacık veya çözeltide bulanıklık varsa kullanılmamalıdır.

Virütik (enfeksiyöz) ajanların bulaşmasını önlemek amacı ile her kişi için ayrı bir flakon, steril şiringa ve iğne kullanılması gerekmektedir.

Şişeyi sallamayın; köpürtmekten kaçınınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

RA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No:14
Ümraniye 34768 İSTANBUL
Tel: (216) 633 60 00
Fax: (216) 633 60 01

8. RUHSAT NUMARASI:

49

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 08.08.2012
Ruhsat yenileme tarihi: 25.06.2020

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: