

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HEPAGAM B 312 IU/1 mL IM/IV enjeksiyon/infüzyon için çözelti içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 mL çözelti içinde:
Hepatit B Immün Globulin (insan) >312 IU/mL

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6-1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

IM/IV enjeksiyon/infüzyon için çözelti.
Çözelti berrak veya hafif opalesandır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Maruz kalma sonrası koruma:

- HBsAg-pozitif içeren kan, plazma veya serum gibi materyaller ile gerek parenteral yoldan, gerek iğne batması, ısırık, kazara sıçrama, ağızdan pipetleme gibi durumlarda maruz kalmanın ortaya çıkardığı sonuçların tedavisinde,
- HBeAg'si (antijen) bulunan veya bulunmayan HBsAg-pozitif olan annelerden doğan çocuklarda ortaya çıkan sonuçların tedavisinde,
- HBsAg-pozitif kişilerle cinsel temas sonrası ortaya çıkan sonuçların tedavisinde,
- Anne veya çocuğun bakıcısı HBsAg pozitif olan yaşı 12 aydan küçük çocuklarda ve ev içindeki hastayla kurulan diğer temaslarda ortaya çıkan sonuçların tedavisinde,

Karaciğer naklini takiben hepatit B'nin nüksetmesini önleme:

•HEPAGAM B, hepatit B'si olan ve HBV replikasyon düzeyi düşük veya hiç olmayan yetişkin hastalarda karaciğer naklini takiben hepatit B'nin nüksetmesini önlemede endikedir. HEPAGAM B'nin yeterliliği Lamivudine gibi antivirallerle birlikte Faz III teyit çalışmasında değerlendirilmiştir. HEPAGAM B'nin bu endikasyon için damar içinden verilmesi gerekmektedir.

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.

HBsAg içeren kana akut maruz kalma

HEPAGAM B, maruz kalımdan sonra mümkün olan en kısa süre içerisinde, (7 gün geçtikten sonra değerinin ne olduğu belli olmamaktadır) mümkünse 24 saat içerisinde vücut ağırlığının her kilosu için 0.06 mL'lik enjeksiyon aşağıdaki tabloda önerildiği gibi intramüsküler yapılmalıdır.

HEPAGAM B aynı zamanda (ama farklı bölgeye) veya hepatit B aşısından önce bir aya kadar olmak üzere hepatit B aşısına olan aktif immün tepkiyi azaltmaksızın verilebilir. Canlı atenüe virüs aşılarının etkinliği immünglobulin verilmesiyle zayıflayabilir; yeniden bir aşılama yapılması gerekebilir.

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
HBsAg-pozitif	1. Hepatit B İmmün Globulin (insan) hemen bir kere verin* 2. HB aşısı serilerini başlatın †	1. Anti-HBs için teste maruz kalan kişi 2. Eğer antikor yetersizse ‡, Hepatit B İmmün Globulin (insan) HB aşısı güçlendirme dozuyla birlikte derhal 1 kere verin veya 1 ay sonra Hepatit B İmmün Globulin (insan)* ikinci dozunu verin.
Bilinen kaynak - HBsAg-pozitif için yüksek risk	1. HB aşısı serilerini başlatın 2. HBsAg'nın test kaynağı. Pozitif olursa Hepatit B İmmün Globulin (insan) 1 kere verilmelidir.	1. Eğer maruz kalan kişi aşıya tepki gösteren değilse HBsAg için test kaynağı: eğer kaynak HBsAg-pozitifse hepatit B immünglobulin (insan) HB aşısı güçlendirme dozuyla birlikte derhal 1 kere verin veya 1 ay sonra § Hepatit B İmmün Globulin (insan)* ikinci dozunu verin
Bilinen kaynak - HBsAg-pozitif için düşük risk	HB aşısı serilerini başlatın	Hiç bir şey gerekmemektedir
Bilinmeyen kaynak	HB aşısı serilerini başlatın	Hiç bir şey gerekmemektedir.

* Kilogramda 0.06 mL'lik Hepatit B İmmün Globulin (insan) dozu.

† Uygun doz için imalatçının önerisine bakın.

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

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

HBeAg'si bulunan veya bulunmayan HBsAg-pozitif olan annelerden doğan çocukların profilaksisi

HBsAg-pozitif olan annelerden doğan çocuklara doğumu takiben 12 saat içerisinde 0,5 mL HEPAGAM B verilmelidir.

Hepatit B aşısı serisi eğer kontrendike olmamışsa, aşının ilk dozu HEPAGAM B ile aynı anda fakat farklı bir bölgeden verilerek başlatılmalıdır.

Doğum öncesi bilinmeyen, doğuma alınan kadınların test edilmesi gereklidir. Sonuçlar beklenirken yeni doğan çocuğun doğumu takip eden 12 saat içerisinde hepatit B aşısı olması zorunludur.

Eğer anne daha sonra HBsAg-pozitif olarak bulunursa, çocuğa mümkün olan en kısa sürede (doğumu takip eden 7 gün içerisinde) 0,5 mL HEPAGAM B verilmelidir. Ancak 48 saat geçtikten sonra verilen HEPAGAM B'nin etkinliğinin ne olduğu bilinmemektedir. HBsAg ve anti-HBs için test yapılması çocuk 12 ila 15 aylıkken tavsiye edilir. HBsAg tespit edilemiyorsa ve anti-HBs mevcutsa çocuk korunmuştur.

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

İlacın verilmesi	Çocuğun yaşı	
	HBsAg-pozitif olarak bilinen anneden doğan çocuk	HBsAg incelemesinden geçmeyen anneden doğan çocuk
İlk aşı* Hepatit B İmmün Globülin (İnsan) †	Doğumdan sonra (12 saat içerisinde) Doğumdan sonra (12 saat içerisinde)	Doğumdan sonra (12 saat içerisinde) eğer anne HBsAg-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 kişilerle cinsel olarak temas kurma

Bu kişilerin tek bir HEPAGAM B (0.06 mL/kg) alması 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 kalıcı koruyuculuğu sağlama gibi bir ilave avantajı vardır.

Akut HBV enfeksiyonlu olan kişilerle ev halkının temas etmesi

Anne veya çocuğun bakıcısı akut HBV enfeksiyonu taşıyan yaşı 12 aydan küçük çocuğu korumak için, 0.5 mL HEPAGAM B ve hepatit B aşısı yapılmalıdır. Diğer ev halkının, akut HBV enfeksiyonu taşıyan endeks hastanın kanı ile tanımlanabilir bir teması olmadıkça ve diş fırçası veya traş jiletini paylaşmadıkça korunması mümkün olmaktadır. Bu gibi temaslar cinsel temaslar gibi nitelendirilmelidir. Eğer endeks hasta HBV taşıyıcısı olursa onunla ev içinde temas eden herkesin hepatit B aşısı olması gerekmektedir.

Karaciğer naklini takiben hepatit B reküransının önlenmesi

Bunun için, HEPAGAM B'nin intravenöz verilmesi gerekmektedir. Bu hastalarda 500 mIU/ mL'den daha yüksek düzeylerde anti-HBs düzeylerine ulaşıldığı zaman hepatit B immünglobulin (HBIG) profilaksinin en fazla etkin olduğu saptanmıştır. Aşağıda tarif edilen dozlaşma çizelgesi bu amaca yöneliktir.

HEPAGAM B'nin her dozu 35 mL (10,920 IU anti-HBs) intravenöz olarak verilmelidir. İlk doz aşağıdaki tabloda tavsiye edilen şekilde olmak üzere müteakip dozlar ile birlikte

nakledilen karaciğere yapılan greftleme (antihepatik faz) işlemiyle aynı anda verilmelidir. Anti-HBs düzeyleri tedavinin ilk haftasını takiben ölçülmelidir.

Tablo 3 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	14 üncü 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.

Ameliyat kanaması veya karın sıvı dreni (>500 mL) bulunan hastalar veya plazmaferez uygulanan hastalar, dolaşımdaki Anti-HBs'lerin aşırı kaybına karşı bilhassa duyarlıdır. Aşağıda açıklanan doz ayarı tavsiye olunmuştur.

- Anti HBs hedefine ulaşılan kadar her 6 saatte bir kere dozlama rejimi 5460 IU (17,5 mL IV) seviyesine çıkarılmalıdır.

Serum HBsAg, HBV-DNA ve HBeAg düzenli olarak izlenmesinin yanı sıra anti-HBs antikor düzeyleri üzerinde de izleme HEPAGAM B tedavisine devam etme ve/veya tedavinin ayarlanması üzerinde karar verilmesi amacıyla yapılmalıdır.

HBsAg ile immün presipitasyona giren hepatit B immünglobulinin büyük miktarlarından immün kompleksleri meydana gelebileceği bilhassa erken post operatif devre esnasında olmak üzere tedavi ile ilişkili ters etki vakalarını doğuran hastalarda HEPAGAM B infüzyon hızı düşürülmelidir.

Uygulama şekli :

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

ŞİŞEYİ ÇALKALAMAYIN; KÖPÜKLENMESİNDEN KAÇININ.

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

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.

HEPAGAM B, karaciğer naklini takiben hepatit B'nin nüksetmesini önlemek amacı ile uygun bir infüzyon seti ile intravenöz verilmelidir. İlaç verme hızı dakikada 2 mL olarak ayarlanmalıdır. Gerekli olan durumlarda dakikada 1 mL veya daha aza indirilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Akut böbrek hastalığına yatkın veya böbrek yetmezliği olan hastalarda pratik olarak mümkün olan en yavaş infüzyon hızıyla uygulanmalıdır.

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

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 hastalarda, beklenen yararlar muhtemel risklere daha ağır bastığı takdirde HEPAGAM B verilmelidir.

- Bir anafilaktik 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 antikörlerini oluşturma potansiyeline sahip olabilir ve bir anafilaktoid reaksiyon gösterebilir) kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

HEPAGAM B intravenöz veya intramüsküler verilmek üzere formüle edilmiş olmakla beraber karaciğer naklini takiben hepatit B'nin nüksetmesini önlemek için HEPAGAM B'nin 500 mIU/mL'den daha büyük düzeylerde serum anti-HBs düzeylerine ulaşılması için sadece intravenöz verilmelidir. Yüksek dozlarda verildiği zaman hepatit B immünglobulin (HBIG) profilaksinin en fazla etkin olduğu saptanmıştır. İnfüzyon hızı, olumsuz etkilere yol açmaması için dikkatli ayarlanmalıdır.

Akut böbrek hastalığına yatkın veya böbrek yetmezliği olan hastalarda infüzyon hızının azaltılması veya ürünün kullanılmasına devam edilip edilmeyeceğini saptamak için kliniksel kararlardan yararlanır.

Aşırı hassasiyet reaksiyonları nadiren görülmektedir. Bu reaksiyonlar insan globulinine aşırı duyarlılık veya nadir görülen IgA yetmezliğinde meydana gelebilir. Alerjik veya anafilaktik

reaksiyon ortaya çıktığında infüzyon işlemi derhal durdurulmalıdır. Şok ortaya çıktığında şok tedavisi ile ilgili cari medikal standartlar uygulanmalıdır.

Herhangi bir alerjik reaksiyonun tedavi edilmesi için epinefrin ve difenhidramin bulundurulmalıdır.

Preperat uygulanmadan önce gözle kontrol edilmeli, içinde partikül halindeki madde veya çözeltilde bulanıklık varsa kullanılmamalıdır.

HEPAGAM B insan plazmasından yapılmaktadır. İnsan plazmasından yapılmış olan ürünler, virüsler ve teorik olarak **Creutzfeldt-Jakob hastalığı** ajanı gibi olmak üzere enfeksiyöz ajanlar içerebilir. Bu gibi ürünlerin bir enfeksiyöz ajan bulaştırma riski; belli virüslere maruz kalmadan önce plazma donörlerini titizlikle inceleyerek, belli virüs enfeksiyonlarının bulunup bulunmadığını test ederek ve belli virüsleri etkisiz hale getirerek ve/veya ortadan kaldırarak azaltılmıştır. İmalat sürecinde hem lipit zarlı ve hem lipit zarsız virüsleri ölçülerine bağlı olarak etkin şekilde ortadan kaldıran bir Planova 20 nm virüs filtresi ve hem de lipit tabakasını geriye dönülmez şekilde tahrip ederek lipit zarlı virüsleri etkin şekilde hareketsiz bırakan bir solvent/deterjan işlemi kademesi (tri-n-butilfosfat ve Triton X – 100 kullanarak) yer almaktadır. Bu iki prosesin amacı HIV-HBV-HCV-HAV-dahil virüslerin viral olarak bulaşma riskini azaltarak ürünün güvenilirliğini artırmaktır.

Ancak bu tedbirlere rağmen bu ürünler muhtemelen bu hastalıkları yine de bulaştırabilir. Bu gibi ürünlerde bilinmeyen enfeksiyöz ajanların bulunması ihtimali vardır. Plazma veya kan ürünlerini kullanan hastalarda bazı viral enfeksiyonların belirti ve/veya semptomları gelişebilir.

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

Pıhtılaşma bozuklukları

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

Böbreklerle ilgili

İntravenöz immünglobulin (insan) ürünlerinin akut böbrek hastalığına yatkın olan veya böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğu meydana getirdiği rapor edilmiştir. Bu gibi hastalarda intravenöz immünglobulin (insan) ürünlerinin asgari uygulama yoğunluğunda ve infüzyon hızında verilmesi önerilmiştir. Böbrek fonksiyon bozukluğu bulunduğu çeşitli intravenöz immünglobulin (insan) ürünleriyle birlikte rapor edilmişken, bu raporların ekserisinde bir dengeleyici olarak sükröz kullanan ürünler yer almıştır. HEPAGAM B bir dengeleyici olarak sükröz 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 çalışmalardan yararlanır.

Duyarlılık

HEPAGAM B verilmesini takiben alerjik reaksiyonların meydana gelip gelmediği rapor edilmemiş olmakla beraber (Bkz. 4.8) herhangi bir alerjik reaksiyonun tedavi edilmesi için epinefrin ve difenhidramin bulundurulmalıdır.

Karaciğerle ilgili

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

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Canlı virüs aşısı ile etkileşim:

Hepatit B İmmün Globulin verilmesi kızamık, kızamıkçık, kabakulak, su çiçeği gibi canlı atenüe virüs aşılarının etkinliğini azaltabilir. HEPAGAM B'nin verilmesinden sonra yaklaşık 3 ay kadar canlı virüs aşılarının yapılması ertelenmelidir. 14 günden daha az bir süre HEPAGAM B almış olan kişilerin serolojik testleri antikorların üremiş olduğunu göstermedikçe immünglobulin verilmesinden 3 ay sonra yeniden aşılanmalıdır.

Serolojik testlerle etkileşim:

Hepatit B İmmün Globulin (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 glikoz dehidrojenez pirolokuinonu (GDH-PQQ) esas alanlar olmak üzere, kan şekeri izleme sistemlerinin bazı tiplerine müdahale edebilir. Bu da yanlış olarak yükseltile glikoz okuma değerleriyle ve bunun sonucu olarak insülinin uygun olmayan şekilde verilerek yaşamı tehdit edici bir hipoglisemi oluşturmasıyla sonuçlanabilir. Doğru hipoglisemi vakaları hipoglisemik durum yanlış olarak yükseltile sonuçlarla maskelenmişse tedavisi yapılmadan pas geçilebilir.

Test çubuklarıyla yapılanlar dahil kan glikoz sistemiyle ilgili ürün bilgilerinin sistemin **maltoz** içeren parenteral ürünlerle birlikte kullanılmasının uygun olduğunu tespit etmek için dikkatle gözden geçirilmesi gerekmektedir. Eğer herhangi bir belirsizlik olursa sistemin maltoz içeren parenteral ürünlerle kullanılmasının uygun olup olmadığını tespit edebilmek için test sistemi üreticisiyle temasa 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'nin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

HEPAGAM B gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

HEPAGAM B'nin anne sütüyle vücuttan atılıp atılmadığı bilinmemektedir. HEPAGAM B'nin anne sütü ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da HEPAGAM B tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken emzirmenin çocuk için faydası ve HEPAGAM B tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımına ilişkin herhangi bir etki gözlenmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

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).

Maruz kalma sonrası korumada:

Genel bozukluklar:

Çok yaygın:

İshal, yüksek ateş, baş ağrısı, eklem ağrısı.

Karaciğer naklini takiben hepatit B'nin nüksetmesini önlemede:

Genel bozukluklar:

Çok yaygın:

Üşüme, ateş, baş ağrısı, kusma, alerjik reaksiyon, bulantı, eklem ağrısı.

Yaygın olmayan:

Sırt ağrısı.

Yaygın:

Titreme, hipotansiyon.

Çok seyrek:

Anaflaktik reaksiyon.

Klinik çalışmalarda ortaya çıkan istenmeyen etkiler:

Klinik çalışmalar çok spesifik koşullar altında yapıldığından, klinik çalışmalarda görülen advers reaksiyon oranları uygulamada görülen oranları yansıtmayabilir ve diğer bir ilacı klinik çalışmalarda ortaya çıkan oranlarla karşılaştırılmamalıdır. Klinik çalışmalarda elde edilen ilaç advers reaksiyon bilgileri ilaçla ilgili vakaları tanımlamada ve orantıları karşılaştırmada yararlıdır.

Karaciğer nakliyle ilgili hepatit B

Devam etmekte olan klinik çalışmalarda karaciğer nakli geçirmiş 14 hastaya 313 (<%1) HEPAGAM B infüzyonla verilmesini takiben sadece iki advers ilaç reaksiyonu meydana gelmiştir. Bu advers reaksiyon olayları karaciğer naklini takiben hepatit B'nin nüksetmesini önlemek için bir Faz III klinik çalışmada yapılan ara analizde rapor edilmiştir. Bu çalışmada ana hatları belirlenen ve önerilen doz tayini rejiminden yararlanılmıştır. Titreme ve hipotansiyon gibi iki advers ilaç reaksiyonu iki haftada rapor edilmiştir. Bütün reaksiyonlar nakil sonrasında birinci haftası içerisinde yapılan tek bir HEPAGAM B infüzyonu ile ilişkili olmuştur. Bütün reaksiyonlar aynı günde giderilmiş ve daha sonraki HEPAGAM B infüzyonlarında tekrar ortaya çıkmamıştır.

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalar

70 sağlıklı kadın ve erkek gönüllüye klinik çalışmalar esnasında intramusküler olarak tek bir doz HEPAGAM B, hepatit B immünglobulin (İnsan) verilmiştir. 17 denek HEPAGAM B'nin verilmesini takiben 30 advers reaksiyon vakasının meydana geldiğini bildirmişlerdir. En sıklıkla rapor edilen advers reaksiyon vakalarında; baş ağrısından muzdarip 4 denek (%6), soğuk alma veya nezle semptomları gösteren 7 denek (%10) ve kafasında sersemlik olan/bayılan 2 denek (%3) yer almıştır. Rapor edilen vakaların ekserisi hafif olmuştur. Bir mide bulantısı epizodunu içeren bir advers reaksiyon vakasının ilaçla ilgili olduğu düşünülmüştür. Rapor edilen hiçbir ciddi advers reaksiyon vakası olmamıştır. Karşılaştırma grupları içinde benzeri bir sayıda denekte advers reaksiyon vakalarının meydana geldiği rapor edilmiştir.

Anormal hematolojik ve kliniksel kimya bulguları

HEPAGAM B'nin verilmesiyle ilişkili olarak hiçbir anormal hematoloji veya kliniksel kimya değerleri rapor edilmemiştir.

Maruz kalma sonrası popülasyonlarda yapılan klinik çalışmalar

Klinik bir çalışma HEPAGAM B'nin etkinliği ve güvenirliliği, 2 farklı popülasyon [HBsAg- pozitif annelerden doğan çocuklar (dikey arm) ve muhtemelen HBV'ye maruz kalan (yatay arm) yetişkinler] içinde maruz kalma sonrası profilakside değerlendirilmiştir. Bu çalışma ile ilgili hasta demografik bilgi özeti Tablo 4'de sunulmuştur.

Tablo 4 Maruz kalınma sonrası profilaksi çalışmasıyla ilgili hasta demografik bilgilerinin özeti

Çalışma Nosu	Deney şekli	Dozaj, ilacın alınma şekli, süre	Çalışma denekleri	Cinsiyet	Yaş
HB-004	Faz III çok merkezli, açık adlı, rastgele olmayan, tarihsel olarak kontrol edilen çalışma	Doğumu takiben 12 saat içerisinde bir defada verilmek üzere 0.5 mL IM	HBsAg-pozitif anneden doğan 253 çocuk, 178'i etkinlik analiz popülasyonu içindedir.	Erkek: 137 (54.2%); Kız: 116 (45.8%)	12 saatten daha az
		Hepatit B virüsüne maruz kaldıktan sonra 48 saat içerisinde 0.06 mL/kg IM	Doz uygulanan 42 yetişkin, 23'ü çalışmayı tamamlamıştır.	Erkek: 17 (40.5%); Kız: 25 (59.5%)	37.8(10.3) yaşında sınır aralığı 20.5-57.4

HB-004 nolu çalışmada yer alan çocuklar ve yetişkinler ayrıca, imalatçının tavsiyesine uygun olarak HEPAGAM B ile aynı anda 0. gününde, 30. günde ve 180. günde hepatit B aşısı olmuştur. Bütün çocuklar HEPAGAM B'nin verilmesini takiben güvenlikleri açısından olmak üzere 1 yıl süreyle ve yetişkinler ise 6 aylık bir süreyle izlenmiştir.

Tablo 5 HBsAg-pozitif annelerden doğan, doğumlarını takiben 12 saat içerisinde HEPAGAM B alan ve hepatit B aşısı olan çocuklarda hepatit B enfeksiyonuna karşı koruma oranı.

N	Koruma oranı	%95 güvenilirlik aralığı
178	0.978	(0.944, 0.994)

F dağıtım yöntemi kullanılarak binomiyal orantı için kesin güvenilirlik aralığı limitleri

Çalışma esnasında 4 çocuğun testi HBsAg için pozitif çıkmış olduğundan 0.98'lik (174/178) koruma oranına ulaşılmıştır. (**Tablo 5**). HEPAGAM B 0.97'lik (hesaplanan koruma oranına ait olmak üzere %95'in altında olan güvenilirlik sınırı 0.92'den daha yüksek olmuştur) geçmiş referans koruma oranının altında olmamıştır. Çalışma esnasında HBsAg pozitif olan 4 çocuğun her biri daha sonra HBsAg-negatif olmuştur. Çocukların hiçbirisi doz tayini (0/187; oranı %0) yapıldıktan sonra HBsAg pozitif olmamıştır.

Hepatit B virüsüne maruz kaldıktan sonra HEPAGAM B alan ve hepatit B aşısı olan 42 yetişkinden hiçbirisinde bir hepatit B enfeksiyonu meydana gelmemiştir. (Koruma oranı %100). Böylece HEPAGAM B, hepatit B aşısı ile birlikte kullanıldığı zaman, hepatit B enfeksiyonuna karşı maruz kalınma sonrası profilaksi aşamasında etkili olmaktadır.

Karaciğer nakli olan hastalarda klinik çalışmalar

Karaciğer nakli geçiren hastalar üzerinde HEPAGAM B [Hepatit B İmmün Globulin (İnsan) enjeksiyon] kullanımıyla ilgili olarak Faz III klinik çalışmaları devam etmektedir. Bu çalışmayı tamamlayan ilk 16 hastadan geçici etkinlik sonuçları alınmıştır.

Ayrıca, karaciğer naklini takiben hepatit B'nin nüksetmesini önlemede hepatit B İmmün Globulin (HBIG) profilaksisinin etkin olduğunu destekleyen klinik çalışma literatürlerinin bir sistemik incelemesi ve meta analizi olan bu girişim üretici firma tarafından üslenilmiştir. Bu incelemenin bir özeti aşağıda sunulmuştur:

Klinik çalışmaları literatürü ve meta analiz üzerinde yapılan bir sistematik inceleme

Çok sayıda literatür raporları hepatit B immünglobülin veya HBIG ile yapılan tedavinin HBsAg pozitif hastalarda karaciğer naklini takiben hepatit B reküransını azaltmakta ve greft ve hastanın hayatta kalmasını artırmakta etkili olduğunu göstermiştir. Bilhassa, 12 merkezdeki HBsAg-pozitif 372 hastayı sırasıyla muayene eden ve nirengi noktası olacak şekilde Avrupa’da yapılan bir çalışma, karaciğer naklini takiben hepatit B’nin reküransını önlemede yüksek dozlu HBIG ile yapılan uzun süreli immünoprofilaksinin etkili olduğunu saptamış ve bu endikasyonla ilgili klinik çalışmayı değiştirmiştir. Bu literatür bilgisinin sistematik bir incelemesi ve meta analizi karaciğer naklini takiben HBV reküransının önlenmesinde HBIG’nin etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

Meta analiz HBIG monoterapisi hakkında, karaciğer naklini takiben hiçbir profilaksi uygulanmayan ve profilaksi uygulanan hepatit B’li deneklerde, klinik çalışmalara ait literatür raporları incelenmiştir. 37 çalışmada toplam 1922 hasta analiz edilmiştir. Ana bulguya göre; HBIG profilaksisi HBV reküransını önlemede karaciğer naklini takiben, HBIG profilaksisi uygulanmayan gruba karşı etkili olmuştur. Meta analiz sonuçları, karaciğer naklini takiben HBIG profilaksisinin hepatit B reküransını büyük ölçüde azalttığını ortaya koymuştur. Bu rekürans oranı hiçbir profilaksi uygulanmayan hastalarda %80.3 olurken HBIG alan hastalarda %37.5 olmaktadır. Meta analiz HBIG ile tedavi edilen hastalardaki azalan hepatit B rekürans oranı arasında bir bağıntı olduğunu ve karaciğer naklini takiben hepatit B virüsü (HBV) ile ilişkili ölümlerin oluş sıklığında bir düşme olduğunu göstermiştir: bu ölüm oranı hiçbir profilaksi uygulanmayan hastalarda %14 iken HBIG ile tedavi edilenlerde %5 olmuştur.

HBIG profilaksisi karaciğer naklinden önce hiçbir HBV replikasyonu olmayan veya düşük düzeylerde replikasyonu bulunan hastalara uzun süreli periyotlarda (6 aydan daha uzun) yüksek dozlarda (500 mlU/mL’den daha fazla) verildiği zaman en fazla etkinliğe ulaşmıştır.

HEPAGAM B alan ve hepatit B aşısı olan toplam 42 yetişkin arasında çalışmayı 23 kişi tamamlamıştır. Çalışma süresince 23 yetişkinin hiçbirisinde bir hepatit B enfeksiyonu meydana gelmemiştir. Geri kalan 19 yetişkine ilişkin etkinlikle ilgili sonuçlar bilinmemektedir.(koruma oranı %100)

Böylece, HEPAGAM B, hepatit B aşısı ile birlikte kullanıldığı zaman, hepatit B enfeksiyonuna karşı maruz kalınma sonrası profilakside etkili olmaktadır.

Pazarlama sonrası meydana gelen yan etkiler:

Şu ana kadar, sağlık çalışanlarından iki vaka ile ilgili toplam iki adet advers olay bildirimini alınmıştır. Bu iki vakada da HEPAGAM B, karaciğer transplantasyonunu takiben hepatit B’nin nüksetmesinin önlenmesi endikasyonu için uygulanmıştır.

MedDRA sistem organ sınıfı	MedDRA tercih edilen tanım
Gastrointestinal rahatsızlıklar	Dispepsi
Genel rahatsızlıklar ve uygulama yeri sorunları	Sırt ağrısı

Advers olay olarak Dispepsi yaşayan hastanın, bu olaya yatkınlık yaratan Gastrointestinal Özofageal Reflü Hastalığı’nı içeren bir tıbbi geçmişi mevcuttur.

Maruziyet sonrası profilaksi endikasyonu için hiçbir advers olay bildirimi alınmamıştır.

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 : Hepatit B Immün Globulin (insan) IM ve IV uygulama için

ATC Kodu : J06BB04

Etki mekanizması:

Hepatit B Immün Globulin ürünleri hepatit B virüsüne karşı pasif bir bağışıklık oluşturmakta, nüksü büyük ölçüde azaltmakta ve HBsAg-pozitif olan hastalarda karaciğer naklini takiben hastanın hayatta kalma imkanını ve grefti artırmaktadır.

HBIG profilaksinin etkinliği ilacın dozuna, kullanma süresine ve nakil yapıldığı anda hastanın viral replikasyon durumuna bağlıdır.

HBIG, uzun süre (6 aydan uzun) yüksek dozlarda (500 mIU/mL'den daha büyük) verildiğinde en etkin anti-HBs seviyelerine ulaşmaktadır. Uzun süre düşük dozda HBIG edilen deneklerde görülen %40,4 oranındaki nüksetme, uzun süre yüksek dozda HBIG ile tedavi edilen deneklerde % 15,2 oranına düşmektedir.

HBIG ile olan kısa süreli profilaksi hepatit B nüksetmesini geciktirebilir, ancak yeniden enfeksiyon olmasının oranı tedavi edilmeyen hastaların oranı ile aynıdır. Bundan dolayı tedavinin uzun süre devam etmesi önemlidir.

Karaciğer naklinin yapıldığı anda viral replikasyonun olmaması HBIG'nin etkinliğindeki bir artış ile ilişkilidir. Sonuç olarak HEPAGAM B karaciğer nakli yapıldığı anda hiçbir viral replikasyonu olmayan veya düşük düzeyde viral replikasyonu olan hastalar için tavsiye edilmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Hali hazırda karaciğer nakli olan hastalarda HEPAGAM B'nin intravenöz kullanılmasıyla ilgili olarak hiçbir farmakokinetik bilgi mevcut değildir. Tarif edilen doz tayin rejiminin anti-HBs düzeylerini devam ettirme kabiliyeti, devam etmekte olan klinik çalışmalarda 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 doz tayinleri ile ilgili kısımda tarif edildiği üzere bu seviyeler etkinlikle ilişkili olmuştur.

0,06 mL/kg'lık dozun intramüsküler enjekte edilmesinden sonra HEPAGAM B'nin sağlıklı gönüllülerde izlediği farmakokinetik profil aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. (Tablo:4)

Tablo 4 İnteramüsküler enjeksiyonla verildiği zaman sağlıklı gönüllülerdeki HEPAGAM B'nin farmakokinetik parametrelerinin özeti

	Cmax	T^{1/2} (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

Emilim

Yapılan çalışmalarda HEPAGAM B IM yolla verildiğinde dağılım hacmi 7.0 ± 1,5 L idi. Azami yoğunluğu 215.6 mIU/mL olup bu seviye ilacın verilmesini takiben 5.4 ± 2.4 gün içerisinde ulaşılmıştır. İntravasküler ve ekstravasküler sahalar arasında durumu sabitleştirme süresi yaklaşık 5 gündür.

Dağılım

Hepatit B İmmün Globulin (insan)'in intravenöz kullanımla biyoyararlılığı tam ve anidir. IgG plazma ve damar dışı sıvı arasında hızla dağılır. İmmünglobulin ürünlerinin dokunulmamış kan beyin bariyeri içinden nüfuz etmelerinin zayıf olduğu gösterilmiştir.

Biyotransformasyon

İmmünglobulinler ve immünkompleksler retikülo-endotelial sistem içinde yıkılır.

Eliminasyon

HEPAGAM B intramüsküler verildikten sonra yarı ömrü 24.5 gündür. Diğer immünglobulin ürünleri ile çalışmalar esas alındığında intravenöz verilmeyi takiben az bir şekilde azalmış bir yarılanma ömrü beklenmektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Toksikoloji çalışmaları Hepatit B İmmün Globulin (insan) ile yapılmamıştır. Çünkü bu ürün son üründe buldukları düzeylerde toksik olmayan katkı maddeleri ile formüle edilmiştir.

Hayvan toksisite çalışmaları:

Klinik öncesi veriler ve literatür bilgilerine göre, akut toksisite, teratojenite, genotoksisite ve gelişim veya üreme toksisitesi olarak insanlara özel bir zararı olmadığı tespit edilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

İnsan plazma proteini (≥%96 insan IgG)
Maltoz
Polisorbat 80
Eser miktarda tri-n-butil fosfat ve Triton X -100

6.2. Geçimsizlikler

HEPAGAM B, başka bir tıbbi ürünle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf mr

36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

+2°C – +8°C’de buzdolabında saklanmalıdır.

Dondurmayınız. Donmuř rnleri zp kullanmayınız.

Etiketin zerindeki gösterilen son kullanma tarihinden sonra kullanmayınız.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Bromobtil kauçuk tıpalı, plastik flip-off başlıklı alüminyum kapaklı, 3 mL tip I cam flakon içerisinde 1.0 mL zelti halinde sunulmaktadır.

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

rn kullanılmadan önce oda veya vücut ısısına getirilmelidir.

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

Virtik (enfeksiyöz) ajanların bulaşmasını önlemek amacı ile her kişi için ayrı bir flakon, steril şırınğa ve iğne kullanılması gerekmektedir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi rnlerin kontrolü yönetmeliği’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj atıklarının kontrolü yönetmeliği’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

RA İLAÇ SAN. VE TİC. A.ř
Kehribar sok.14 /7-8 GOP-ANKARA
Tel: 0312-442 82 70
Faks: 0312- 442 82 77

8. RUHSAT NUMARASI: 49

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ :

İlk ruhsat tarihi : 08.08.2012

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB’n YENİLENME TARİHİ: 08.08.2012