

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HEPAGAM B 1560 IU/5 mL IM/IV enjeksiyonluk/infüzyonluk çözelti

STERİL

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

1 mL çözelti içinde en az 312 IU Hepatit B İmmün Globulin (insan) içeren saflaştırılmış gamma globulin (%5 veya 50 mg/mL) fraksiyonu içerir.

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

1. HBsAg içeren veya içerme riski yüksek olan kan veya vücut sekresyonları ile risk yaratan karşılaşma, HBsAg pozitif anneden doğan bebekler ve akut hepatit B geçiren bir kişi ile ev içi temas durumunda aşağıda belirtilen durumlarda,
  - a- HBsAg 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 karşılaşma veya alma,
  - b- Perinatal olarak bebeğin, HBsAg pozitif (HBeAg pozitif veya negatif oluşundan bağımsız olarak) anneden doğması (normal veya sezaryen ile),
  - c- HBsAg pozitif cinsel eş varlığı,

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 antikor cevabı vermemiş kişiler aşısız gibi değerlendirilmelidir.

3. Karaciğer transplantasyonu sonrası rekürren riski taşıyan karaciğer transplant alıcılarında, 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 aşısı tepkigösteren 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 Globulinin (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**

Çocuğun yaşı		
İlacın verilmesi	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 uzun süreli koruyuculuk 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 olan endeks 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 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 dozlama çizelgesi bu amaca yöneliktir.

HEPAGAM B'nin her dozu 35 mL (10.920 IU anti-HBs) intravenöz olarak verilmelidir. İlk doz, transplante edilen karaciğerin greftlemesi ile eş zamanlı olarak (anhepatik faz) aşağıdaki tabloda önerildiği şekilde verilmeli ve sonraki dozlar tablo 3'teki gibi ayarlanmalıdır. Anti-HBs düzeyleri tedavinin ilk haftasını takiben 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 dozağın 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.

Tablo 4 içerisinde belirtilen dozlama, Avrupa Birliği, Ürün Özellikleri Özeti (EU Core SmPC, Guideline on the Core SPC for Human Plasma Derived Hepatitis-B Immunoglobulin for Intravenous Use (CPMP/BPWG/4027/02, 1 Nov 2006) tarafınca desteklenmekte olup, aşağıdaki gibidir:

"Yetişkinlerde: Transplantasyon gününde perioperatif olarak 10.000 IU, transplantasyonu takip eden 7 gün içerisinde günlük 2.000 - 10.000 IU aralığında, uzun süreli idamede HBV-DNA negatif hastalarda antikor seviyesini 100-150 IU/L seviyesi üzerinde, HBV-DNA pozitif hastalarda antikor seviyesini 500 IU/L seviyesi üzerinde tutacak şekilde uygulanmalıdır. Çocuklarda: Pozoloji, 10.000 IU/1.73 m<sup>2</sup> temel alınarak, vücut yüzey alanına göre ayarlanmalıdır."

**Tablo 4 Avrupa Birliği, Ürün Özellikleri Özeti (EU core SmPC) temelinde HBV kaynaklı karaciğer nakli hastalarında doz tayini rejimi**

	Anhepatik Faz	Ameliyat sonrası ilk hafta	İdame Dozları
Doz Sıklığı	İlk Doz	1-7 Günlerde Günlük Dozlar	Gerekli olduğu sürece hedeflenen anti-HBs seviyelerine ulaşmak için: > 100-150 IU/L in HBV DNA negatif hastalarda > 500 IU/L in HBV DNA pozitif hastalarda
EU core SmPC temelinde alternatif doz aralığı	10,000 IU	2,000 IU - 10,000 IU	2,000 IU - 10, 000 IU

<sup>a</sup> Guideline on the Core SPC for Human Plasma Derived Hepatitis-B Immunoglobulin for Intravenous Use (CPMP/BPWG/4027/02, 1 Nov 2006)

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.

HEPAGAM B tedavisinin devamına ve/veya tedavide ayarlamaya gidilmesine karar vermek için, anti-HBs antikor seviyelerinin yanı sıra serum HBsAg, HBV-DNA ve HBeAg'nin de düzenli olarak takip edilmesi gerekir.

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 kaldığında 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.

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

Suda dekstroz (%5) kullanmayın (D5W).

İlaç verme hızı dakikada 2 mL olarak ayarlanmalıdır. Gerekli olan durumlarda dakikada 1 mL veya daha aza indirilmelidir. (Bkz. **Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**)

### **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 antikor 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.

**Geriyatrik 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 hastalara HEPAGAM B, beklenen faydalar olası risklere ağır bastığı takdirde verilmelidir.

- 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) 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 yüksek 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.

İntravenöz immün globulin (İnsan) (IGIV) ile ilişkili olarak nadir trombotik olaylar bildirilmiştir. Geçmişinde ateroskleroz olan, multipl kardiyovasküler risk faktörleri bulunan, ilerlemiş yaştaki, bozulmuş kardiyak çıkışı, hiperkoagulabilite bozuklukları bulunan, uzun süre hareketsiz kalmış ve/veya hiperviskozitesi olduğu bilinen ya da şüphe edilen hastalar risk altında olabilir. HEPAGAM B uygulamasından sonraki advers olay riski son derece düşük olsa bile, kriyoglobulini, açlık kilomikronemisi/önemli derecede yüksek triaçilgliseroller (trigliseritler) veya monoklonal gamopatileri olan hastalar da dahil olmak üzere hiperviskozite riski bulunan hastalara dikkat edilmelidir. Trombotik olayların gelişimi açısından risk altında olan hastalar için, HEPAGAM B'yi uygulanabilecek en düşük infüzyon hızında verin. Tromboz riskinin olası artışı nedeniyle; kriyoglobulini, açlık kilomikronemisi/önemli derecede yüksek triaçilgliseroller (trigliseritler) veya monoklonal gamopatileri olan hastalar da dahil olmak üzere hiperviskozite riski bulunan hastalarda kan viskozitesinin başlangıçta değerlendirilmesi düşünülmelidir.

Akut böbrek hastalığına yatkın veya böbrek yetmezliği olan hastalarda infüzyon hızının

azaltılması veya ürünün kullanılmasına devam edilip edilmeyeceğini saptamak için klinik değerlendirmeden yararlanır.

Aşırı hassasiyet reaksiyonları nadiren görülmektedir. Bu reaksiyonlar insan globulinine aşırı duyarlılık veya nadir görülen IgA yetmezliğinde meydana gelebilir. Alerjik veya anaflaktik reaksiyon ortaya çıktığında infüzyon işlemi derhal durdurulmalıdır. Şok ortaya çıktığında şok tedavisi ile ilgili cari medikal standartlar uygulanmalıdır.

Hastalarda, HBIG ve dolaşımdaki HBsAG arasındaki immün kompleks oluşumuna bağlı olarak tedavi ile ilgili advers olaylar görülürse, doz ayarlaması yapılması gerekebilir. İmmün kompleks ile ilgili semptomlar, antihistamin veya analjezik ajanlar kullanılarak tedavi edilmeli ve HEPAGAM B'nin infüzyon hızı düşürülmelidir. Herhangi bir alerjik reaksiyonun tedavi edilmesi için epinefrin ve difenhidramin bulundurulmalıdır.

Preparat uygulanmadan önce gözle kontrol edilmeli, içinde partikül halindeki madde veya çözültide 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 lipit tabakasını geriye dönülmez şekilde tahrip ederek lipit sarılı virüsleri etkin şekilde deaktive eden bir solvent/deterjan işlemi kademesi (tri-n-butilfosfat ve Triton X – 100 kullanarak) yer almaktadır. Bu iki prosesin amacı insan-yetmezlik virüsü (HIV), hepatit B (HBV) ve hepatit C (HCV) 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 trombositopenisi veya intramüsküler enjeksiyonu kontrendike edecek herhangi bir pıhtılaşma bozukluğu olan hastalara, beklenen faydalar olası risklere ağır bastığı takdirde HEPAGAM B verilmelidir.

#### Böbrekle İlgili

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 sükroz kullanan ürünler yer almıştır. HEPAGAM B bir dengeleyici 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), 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 Kontrensikasyonlar).

#### 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, 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 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 glukoz dehidrojenez pirolokuinkinonu (GDH-PQQ) esas alanlar olmak üzere, kan şekeri izleme sistemlerinin bazıları ile etkileşebilir. Bu da yanlış olarak yüksek glukoz değerleriyle ve bunun sonucu olarak insülinin uygun olmayan şekilde verilerek yaşamı tehdit edici bir hipoglisemi oluşturmasıyla sonuçlanabilir.

Test çubuklarıyla yapılanlar dahil kan glukoz test 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:

##### **Sinir Sistemi Hastalıkları:**

**Çok yaygın:** Baş ağrısı

**Gastrointestinal Hastalıklar:**

**Çok yaygın:** İshal

**Kas İskelet Bozukluklar, Bağ Doku ve Kemik Hastalıkları:**

**Çok yaygın:** Eklem ağrısı

**Genel Bozukluklar ve Uygulama Bölgesine İlişkin Hastalıklar:**

**Çok yaygın:** Yüksek ateş

Karaciğer naklini takiben hepatit B'nin nüksetmesini önlemede:

**Bağışıklık Sistemi Hastalıkları**

**Çok yaygın:** Alerjik reaksiyon

**Çok seyrek:** Anafilaktik reaksiyon

**Sinir Sistemi Hastalıkları**

**Çok yaygın:** Baş ağrısı

**Kardiyak Hastalıklar**

**Seyrek:** Hipotansiyon

**Gastrointestinal Hastalıklar**

**Çok yaygın:** Kusma, bulantı

**Kas İskelet Bozukluklar, Bağ Doku ve Kemik Hastalıkları**

**Çok yaygın:** Eklem ağrısı

**Yaygın:** Sırt ağrısı

**Genel Bozukluklar ve Uygulama Bölgesine İlişkin Hastalıklar:**

**Çok yaygın:** Üşüme, ateş.

**Seyrek:** Titreme

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 hastada 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 intramüsküler 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 güvenilirliği, 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 5'te sunulmuştur.

**Tablo 5 Maruz kalma 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 adli, 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 kalımdan 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 6 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 güvenirlilik aralığı
178	0,978	(0,944, 0,994)

F dağıtım yöntemi *kullanılarak* binomiyal orantı için kesin güvenirlilik aralığı limitleri

Çalışma esnasında 4 çocuğun testi HBsAg için pozitif çıkmış olduğundan 0,98'lik (174/178) koruma oranına ulaşılmıştır. (**Tablo 6**). HEPAGAM B 0,97'lik (hesaplanan koruma oranına ait olmak üzere %95'in altında olan güvenirlilik sınırı 0,92'den daha yüksek olmuştur) geçmiş referans koruma oranının altında olmamıştır. Çalışma esnasında HBsAg pozitif olan 4 çocuğun her biri sonradan HBsAg-negatif olmuştur. Bunlardan iki tanesi çalışma sırasında serokonversiyon sonucu anti-HBs pozitif olmuştur. Diğer iki çocuk bir yıllık takibin ardından anti-HBs negatif (anti-HBs <10 mIU/mL) kalmaya devam etmiştir. Yeni bir HBV enfeksiyonunu gösteren anti-HBc (IgM), bu dört çocuktan birinde tespit edilmiştir.

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 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 ara dönem 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, 17 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 mIU/mL'den daha fazla) verildiği zaman en fazla etkinliğe ulaşmıştır.

Pazarlama sonrası meydana gelen yan etkiler:

HEPAGAM B'nin onay sonrası kullanımında aşağıdaki advers reaksiyonlar tanımlanmıştır. Bu reaksiyonlar belirsiz boyuttaki bir popülasyondan gönüllülük ilkesine bağlı olarak bildirildiği için, her durumda meydana gelme sıklığını tahmin etmek veya ilaca maruz kalma ile tesadüfi bir ilişki kurmak mümkün değildir.

Bildirilen advers reaksiyonların sistem-organ sınıflandırması aşağıda verilmiştir:

MedDRA sistem organ sınıfı	MedDRA tercih edilen tanım, Görülme Sıklığı
Bağışıklık Sistemi Hastalıkları	Bilinmiyor: Anafilaktoid reaksiyon Anafilaktik şok Hipersensitivite
Sinir Sistemi Hastalıkları	Bilinmiyor: Baş dönmesi Baş ağrısı
Kardiyak Hastalıklar	Bilinmiyor: Sinüs taşikardi
Vasküler Hastalıklar	Bilinmiyor: Cilt kızarıklığı
Solunum, Göğüs Bozuklukları ve Mediastinal Hastalıklar	Bilinmiyor: Dispne
Gastrointestinal Hastalıklar	Bilinmiyor: Abdominal ağrı Mide bulantısı
Deri ve Deri Altı Doku Hastalıkları	Bilinmiyor: Soğuk ter Eritematöz döküntü
Kas - İskelet Bozukluklar, Bağ Doku ve Kemik Hastalıkları	Bilinmiyor: Sırt ağrısı Kasık ağrısı
Genel Bozukluklar ve Uygulama Bölgesine İlişkin Hastalıklar	Bilinmiyor: Asteni Göğüs ağrısı Titreme Üşüme

	Sıcak basması Hastalık benzeri influenza Keyifsizlik Ağrı Pireksi
Araştırmalar	Bilinmiyor: Artmış lipaz Artmış transaminazlar

#### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

HEPAGAM B'nin aşırı dozda kullanımının sonuçlarına ilişkin veri bulunmamaktadır - Doz aşımının sonuçları bilinmemektedir.

### 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

#### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Hepatit B İmmün Globulin (insan) IM ve IV uygulama için  
ATC Kodu: J06BB04

Etki mekanizması:

Hepatit B İmmün Globulin ürünleri hepatit B virüsüne karşı pasif bir bağışıklık oluşturmada, 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 ile tedavi 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 immünoprofilaksi 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 7).

**Tablo 7 İntramüsküler enjeksiyonla verildiği zaman sağlıklı gönüllülerdeki HEPAGAM B'nin farmakokinetik parametrelerinin özeti**

	<b>Cmaks</b>	<b>T ½ (saat)</b>	<b>EAA0-4</b>	<b>Dağılım hacmi</b>
<b>Ortalama tek doz</b>	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. Maksimum konsantrasyonu 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'in (insan) 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 immün globulin ürünleri ile ilgili çalışmalara dayanarak, intravenöz uygulamayı takiben yarılanma ömrünün biraz daha düşük olması beklenmektedir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlik 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**

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 ömrü**

36 aydır.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

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

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Bromobütil kauçuk tıpalı, plastik flip-off başlıklı alüminyum kapaklı, 6 mL tip I cam flakon içerisinde 5,0 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 çözültide bulanıklık varsa kullanılmamalıdır.

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

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyal, “Atık Yönetimi Yönetmeliği” hükümlerine uygun olarak imha edilmelidir.

Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! Çevre ve Şehircilik Bakanlığınca belirlenen toplama sistemine veriniz.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

RA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş  
Kehribar sok.14 /7-8 GOP-ANKARA

Tel: 0312-442 82 70  
Faks: 0312- 442 82 77

**8. RUHSAT NUMARASI:**

48

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:**

İlk ruhsat tarihi: 08.08.2012  
Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ:**

-