

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

VENBIG 50 UI/ml Polvere e solvente per soluzione per infusione

Immunoglobulina umana anti-epatite B per uso endovenoso

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è VENBIG e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare VENBIG
3. Come usare VENBIG
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare VENBIG
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è VENBIG e a cosa serve

Questo medicinale appartiene ad un gruppo farmacoterapeutico chiamato sieri immuni e immunoglobuline. VENBIG è una soluzione di immunoglobuline (proteine che hanno la funzione di anticorpi) umane anti-epatite B per uso endovenoso e si usa nelle seguenti terapie:

- Per prevenire le ricadute dell'epatite B dopo trapianto di fegato dovuto ad insufficienza epatica indotta dal virus dell'epatite B in combinazione con la terapia antivirale.
- Per dare rapida disponibilità di anticorpi contro il virus dell'epatite B al fine di prevenire l'epatite B nei seguenti casi:
 - in caso di esposizione accidentale in soggetti non immunizzati (cioè nelle persone che non sono vaccinate contro il virus dell'epatite B, incluse le persone che non sono completamente vaccinate o il cui ciclo di vaccinazione non è conosciuto);
 - in pazienti in emodialisi (cioè in pazienti con grave insufficienza renale che necessitano di una purificazione del sangue tramite un rene artificiale), finché la vaccinazione non è diventata efficace;
 - nel neonato con madre portatrice del virus dell'epatite B;
 - in soggetti che non hanno mostrato una risposta immunitaria dopo la vaccinazione (cioè nelle persone in cui la vaccinazione non è diventata efficace) e per i quali è necessaria una prevenzione continua per il rischio persistente di contrarre l'epatite B.

2. Cosa deve sapere prima di usare VENBIG

Non usi VENBIG

- Se è allergico alle immunoglobuline umane o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se nel sangue ha anticorpi diretti contro le immunoglobuline di tipo IgA, poiché la somministrazione di un prodotto contenente IgA può provocare una grave reazione allergica.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare VENBIG.

L'occlusione di un vaso sanguigno (trombosi) è stata messa in relazione con la somministrazione di immunoglobuline normali per uso endovenoso (IVIg). Pertanto, il medico deve agire con particolare cautela nella somministrazione di questo medicinale, se lei ha dei fattori di rischio trombotico.

I livelli degli anticorpi anti-HBs presenti nel suo sangue devono essere controllati regolarmente.

Alcune reazioni avverse possono manifestarsi più frequentemente:

- nel caso in cui la velocità dell'infusione sia elevata;
 - se ha sintomi incontrollati di infezioni non trattate (ad es. febbre) o sintomi di infiammazione cronica;
 - se riceve immunoglobuline umane normali per la prima volta;
 - nei rari casi in cui è stato cambiato il tipo di prodotto medicinale a base di immunoglobuline umane normali, o quando è trascorso un lungo intervallo dalla precedente infusione.
- **In alcune condizioni, le immunoglobuline possono aumentare il rischio di infarto miocardico, ictus, embolia polmonare o trombosi venosa profonda poiché aumentano la viscosità del sangue.**

Pertanto, il medico farà particolare attenzione nelle seguenti circostanze:

- se è in sovrappeso,
- se è anziano,
- se soffre di diabete,
- se ha la pressione sanguigna alta (ipertensione),
- se il volume del sangue è troppo basso (ipovolemia),
- se ha o ha avuto problemi ai vasi sanguigni (malattie vascolari),
- se ha un'aumentata tendenza alla coagulazione del sangue (disordini trombofilici ereditari o acquisiti),
- se soffre di episodi trombotici,
- se soffre di malattie che aumentano la densità del sangue (viscosità),
- se ha avuto un prolungato periodo di immobilità,
- se ha o ha avuto problemi ai reni o se assume medicinali che possono danneggiare i reni (medicinali nefrotossici), poiché sono stati riportati casi di insufficienza renale acuta. In caso di danno renale, il medico prenderà in considerazione l'interruzione del trattamento.

- **Lei può essere allergico (ipersensibile) alle immunoglobuline (anticorpi) senza saperlo.**

Ciò può accadere anche se ha già ricevuto immunoglobuline umane normali in passato e ha tollerato precedenti somministrazioni. Questa eventualità può verificarsi in particolare se non ha immunoglobuline di tipo IgA (deficienza di IgA con anticorpi anti-IgA). In questi rari casi possono verificarsi reazioni allergiche (di ipersensibilità) come un abbassamento della pressione del sangue o shock.

La velocità di infusione raccomandata al paragrafo 3 "*Come usare VENBIG*" deve essere seguita rigorosamente dal medico; questo è fortemente raccomandato perché alcune gravi reazioni avverse al medicinale possono essere correlate alla velocità di infusione. Inoltre lei deve essere strettamente controllato ed attentamente osservato durante l'intero periodo dell'infusione per evidenziare la comparsa di qualsiasi sintomo.

In caso di reazioni avverse, il suo medico può decidere se ridurre la velocità di infusione o fermare l'infusione. Inoltre il suo medico deciderà il tipo di trattamento richiesto a seconda della natura e della severità dell'effetto indesiderato.

VENBIG contiene piccole quantità di IgA. Se lei ha un deficit di IgA, può essere a rischio di sviluppare anticorpi anti-IgA e può sviluppare reazioni anafilattiche dopo la somministrazione di componenti del sangue contenenti IgA. Il suo medico deve valutare il beneficio del trattamento con VENBIG rispetto al rischio potenziale di reazioni di ipersensibilità.

Le immunoglobuline umane anti-epatite B possono indurre raramente una caduta della pressione del sangue con reazione anafilattica, anche nel caso in cui lei abbia tollerato precedenti trattamenti con immunoglobuline.

Se lei soffre di insufficienza renale, il suo medico deve considerare l'interruzione del trattamento con IVIg. Anche se casi di disfunzione renale e di insufficienza renale acuta sono stati messi in relazione con l'uso di molti prodotti autorizzati a base di IVIg contenenti vari eccipienti come il saccarosio, il glucosio e il maltosio, quelli contenenti saccarosio come stabilizzante rappresentano un'altissima percentuale del numero complessivo. Nei pazienti a rischio per insufficienza renale acuta o per reazioni avverse tromboemboliche, i prodotti a base di IVIg devono essere somministrati alla più bassa velocità di infusione e dose praticabili.

Con i trattamenti a base di immunoglobuline, lei può incorrere in un danno polmonare correlato al trattamento, chiamato danno polmonare acuto associato a trasfusione (Transfusion Related Acute Lung Injury, TRALI). Se lei presenta affanno o respiro accelerato durante l'infusione o nelle ore successive all'infusione, avvisi immediatamente il medico o l'infermiere in quanto può essere necessario un trattamento di emergenza.

Il sospetto di reazioni di tipo allergico o anafilattico richiede l'immediata interruzione dell'iniezione. In caso di shock, deve essere seguito il trattamento medico standard per lo shock.

Informi il suo medico se almeno una delle condizioni sopra citate si applica a lei. Il suo medico presterà particolare attenzione nel prescriverle e somministrarle VENBIG.

I prodotti a base di immunoglobuline umane per uso endovenoso (IVIg) possono contenere anticorpi gruppo sanguigno-specifici che possono causare raramente la distruzione dei globuli rossi (emolisi). Per questo motivo, in seguito a terapia con IVIg, può svilupparsi una forma di anemia dovuta ad una anormale rottura di globuli rossi (anemia emolitica). Pertanto, durante il trattamento con IVIg, lei verrà monitorato per segni clinici e sintomi di emolisi.

Esami del sangue

VENBIG può interferire con alcuni esami del sangue a causa dell'aumento temporaneo di vari anticorpi che sono trasferiti passivamente nel suo sangue con l'infusione di immunoglobuline; questo aumento degli anticorpi può far sì che alcuni esami del sangue abbiano un risultato che può non essere corretto. La trasmissione passiva di anticorpi contro gli antigeni eritrocitari, es. A, B, D (determinanti il gruppo sanguigno), può interferire con alcuni test sierologici per anticorpi dei globuli rossi, per esempio il test diretto dell'antiglobulina (test di Coombs).

Sicurezza virale

Quando i medicinali sono preparati a partire da sangue o plasma umano, sono messe in atto alcune misure per prevenire la trasmissione di infezioni ai pazienti. Queste misure includono:

- un'attenta selezione dei donatori di sangue e di plasma per assicurare che quelli potenzialmente infetti vengano esclusi;
- il controllo di ogni donazione e pool di plasma per accertare che non siano presenti agenti infettivi e/o virus;
- l'inserimento, durante i processi di produzione, di fasi capaci di inattivare o rimuovere i virus.

Nonostante queste misure, quando si somministrano medicinali preparati a partire da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmissione di agenti infettivi non può essere totalmente esclusa. Ciò vale anche per virus, o altri tipi di agenti infettivi, emergenti o sconosciuti.

Le misure adottate sono considerate efficaci per i virus con involucro lipidico quali il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV), il virus dell'epatite C (HCV) ed il virus privo di involucro lipidico dell'epatite A (HAV).

Le misure prese possono avere un valore limitato contro i virus senza involucro lipidico come il parvovirus B19.

Le immunoglobuline non sono state associate con infezioni da epatite A o da parvovirus B19 probabilmente perché gli anticorpi contro queste infezioni, che sono contenuti nel prodotto, hanno capacità protettive.

È fortemente raccomandato che, ogni volta che le somministrano VENBIG, il nome ed il numero di lotto del prodotto siano registrati, in modo tale da mantenere la tracciabilità del lotto utilizzato.

Bambini

Non sono richieste misure o monitoraggi specifici.

Altri medicinali e VENBIG

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Le immunoglobuline umane anti-epatite B per uso endovenoso non devono essere miscelate con altri prodotti medicinali.

Vaccini a virus vivi attenuati

VENBIG può interferire con lo sviluppo di una risposta immunitaria ai vaccini a base di virus vivi attenuati, come quelli per la rosolia, la parotite, il morbillo e la varicella. La somministrazione di immunoglobuline può alterare l'efficacia di questi vaccini per un periodo che può durare fino a 3 mesi. Dopo la somministrazione di VENBIG, devono trascorrere almeno tre mesi prima di procedere alla vaccinazione con vaccini a base di virus vivi attenuati.

Le immunoglobuline umane anti-epatite B devono essere somministrate tre o quattro settimane dopo la vaccinazione con vaccini a base di virus vivi attenuati; nel caso in cui la somministrazione di immunoglobuline umane anti-epatite B sia necessaria entro tre o quattro settimane dalla vaccinazione, una rivaccinazione deve essere fatta tre mesi dopo la somministrazione delle immunoglobuline umane anti-epatite B.

Diuretici dell'ansa (un gruppo di medicinali che aumentano la produzione di urina)

L'uso concomitante di diuretici dell'ansa insieme a VENBIG deve essere evitato.

Gravidanza, allattamento e fertilità

- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale. Il medico deciderà se è opportuno utilizzare VENBIG durante la gravidanza e l'allattamento.
- Non sono stati condotti studi clinici con VENBIG nelle donne in gravidanza. È stato dimostrato che i prodotti a base di immunoglobuline umane per uso endovenoso attraversano la placenta, in modo crescente durante il terzo trimestre. Tuttavia, medicinali contenenti anticorpi vengono usati da anni in donne in gravidanza ed è stato dimostrato che non sono da attendersi effetti dannosi sul decorso della gravidanza, sul feto o sul neonato.
- Se sta allattando ed è in trattamento con VENBIG, gli anticorpi contenuti nel prodotto possono passare nel latte materno. Pertanto il suo bambino può essere protetto da alcune infezioni.
- L'esperienza clinica con le immunoglobuline suggerisce che non sono da attendersi effetti dannosi sulla fertilità.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

VENBIG non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare e di usare macchinari. I pazienti che manifestano reazioni avverse durante il trattamento devono attendere la loro risoluzione prima di guidare veicoli o usare macchinari.

VENBIG contiene sodio e saccarosio

Questo medicinale contiene fino ad un massimo di 39 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per il flaconcino da 10 ml e 175,5 mg di sodio per il flaconcino da 45 ml. Le quantità indicate equivalgono rispettivamente al 1,9% e al 8,7% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

Il medicinale contiene fino a 92 mg di saccarosio per ml (91,9 mg/ml). Da tenere in considerazione in pazienti a rischio di insufficienza renale acuta.

3. Come usare VENBIG

VENBIG può essere somministrato solo in ospedale o in cliniche e case di cura da parte di medici o operatori sanitari.

Il dosaggio e lo schema di trattamento dipendono dall'indicazione; il medico stabilirà la dose ed il trattamento adatti per lei.

All'inizio dell'infusione, lei riceverà VENBIG alla velocità minima di infusione. Se lei tollera la velocità applicata, il suo medico potrà gradualmente aumentare la velocità di infusione.

Per ulteriori istruzioni si rimanda alla sezione *“Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o operatori sanitari”*.

Se usa più VENBIG di quanto deve

Le conseguenze del sovradosaggio non sono conosciute.

Se le viene somministrato più VENBIG del dovuto, si può verificare un sovraccarico di proteine nei fluidi ed il sangue può diventare troppo denso (iperviscoso); questo si manifesta particolarmente nei pazienti a rischio, soprattutto nei pazienti anziani o con alterata funzionalità cardiaca o renale.

Se lei ha un qualsiasi ulteriore dubbio sull'utilizzo di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se nota uno dei seguenti effetti indesiderati, consulti immediatamente il medico o contatti l'ospedale più vicino:

- Reazioni allergiche (ipersensibilità). Questo effetto indesiderato in alcuni casi può progredire a reazione allergica acuta (shock anafilattico): ad esempio prurito, reazioni cutanee, gonfiore delle labbra, del viso e della lingua, difficoltà a deglutire, difficoltà respiratorie, svenimento.
- Insufficienza renale acuta (ad esempio diminuzione o assenza del flusso urinario, ritenzione idrica, respiro corto).

Gli effetti indesiderati riportati di seguito possono in generale verificarsi dopo trattamento con immunoglobuline per uso endovenoso:

- brividi, mal di testa, capogiro, febbre, vomito, reazioni allergiche, nausea, artralgia (dolori delle articolazioni), abbassamento della pressione del sangue e dolore lombare di moderata intensità sono stati riportati occasionalmente;
- casi isolati di riduzione temporanea dei globuli rossi (anemia emolitica reversibile/emolisi), specialmente in quei pazienti con gruppi sanguigni A, B e AB e (raramente) anemia emolitica che richiede trasfusione;
- un improvviso abbassamento della pressione del sangue è stato riportato raramente e, in alcuni casi isolati, possono verificarsi reazioni di ipersensibilità (shock anafilattico), anche quando il paziente non ha presentato reazioni a precedenti somministrazioni;

- sono stati osservati rari casi di reazioni cutanee transitorie;
- molto raramente sono state riportate reazioni tromboemboliche (formazione di coaguli nel sangue) che possono causare infarto miocardico, ictus, ostruzione delle arterie polmonari (embolia polmonare) e trombosi delle vene profonde;
- casi di meningite non infettiva transitoria (meningite asettica reversibile);
- casi di aumento del livello di creatinina nel sangue e/o di insufficienza renale acuta;
- casi di danno polmonare acuto associato a trasfusione (TRALI).

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati in seguito alla somministrazione di VENBIG successivamente all'immissione in commercio del medicinale (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili):

- Mal di testa
- Battito del cuore accelerato (tachicardia)
- Abbassamento della pressione del sangue (ipotensione)
- Nausea
- Vomito
- Reazioni cutanee, rossore (eritema), pizzicore, prurito
- Dolore delle articolazioni (artralgia)
- Febbre
- Malessere
- Brividi

Per le informazioni relative alla sicurezza nei confronti di agenti trasmissibili, vedere il paragrafo 2 “*Cosa deve sapere prima di usare VENBIG*”.

Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini

Non sono disponibili dati specifici sulla popolazione pediatrica.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

Segnalando gli effetti indesiderati, lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare VENBIG

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sull'imballaggio esterno.

La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare.

VENBIG deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione con il solvente.

Non usi questo medicinale se nota che la soluzione è torbida o contiene dei depositi o presenta variazione di colore (veda anche la “*Descrizione dell'aspetto di VENBIG e contenuto della confezione*” al paragrafo 6).

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene VENBIG

Il principio attivo è immunoglobulina umana anti-epatite B.

	VENBIG 500 UI	VENBIG 2500 UI
Proteine umane	50 g/l	50 g/l
costituite da immunoglobuline umane almeno al	95%	95%
Anticorpi contro l'antigene HBs (anti-HBs) in quantità non inferiore a	500 UI/flaconcino	2500 UI/flaconcino
Anticorpi contro l'antigene HBs (anti-HBs) dopo ricostituzione con il solvente in quantità non inferiore a	50 UI/ml	50 UI/ml

Le sottoclassi di IgG (immunoglobuline di tipo G) hanno la seguente distribuzione:

IgG₁ 26,0 - 40,0 mg/ml

IgG₂ 13,0 - 25,0 mg/ml

IgG₃ 1,20 - 2,50 mg/ml

IgG₄ 0,15 - 0,50 mg/ml

Il contenuto massimo di IgA è di 0,05 mg/ml

Prodotto da plasma di donatori umani.

Gli altri componenti sono saccarosio, sodio cloruro ed acqua per preparazioni iniettabili.

Il flaconcino di polvere contiene immunoglobuline umane anti-epatite B, saccarosio e cloruro di sodio.

Il flaconcino di solvente contiene cloruro di sodio e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di VENBIG e contenuto della confezione

La confezione di VENBIG contiene un flaconcino di polvere ed un flaconcino di solvente con cui viene preparata la soluzione da somministrare.

La polvere si presenta bianca o leggermente gialla o come una massa solida friabile.

Dopo la ricostituzione il prodotto si presenta come un liquido trasparente o leggermente opalescente, incolore o leggermente giallo.

Prima della somministrazione i prodotti ricostituiti devono essere controllati visivamente per la presenza di particelle in sospensione o di colorazione anormale. Non usare soluzioni torbide o che presentino depositi.

VENBIG 50 UI/ml polvere e solvente per soluzione per infusione

Flaconcino di polvere da 500 UI + flaconcino di solvente da 10 ml + set infusionale (1 siringa con ago + 1 ago per somministrazione).

Flaconcino di polvere da 2500 UI + flaconcino di solvente da 45 ml + set infusionale.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Kedrion S.p.A. - Loc. Ai Conti, 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca).

Produttore

Kedrion S.p.A. - S.S. 7 bis Km 19,5, S. Antimo (Napoli).

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il:

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o operatori sanitari:

Istruzioni per un uso corretto

Prima dell'uso portare il prodotto a temperatura ambiente o corporea.
La completa ricostituzione deve essere ottenuta entro 30 minuti.

VENBIG deve essere infuso per via endovenosa ad una velocità iniziale di 0,46 – 0,92 ml/kg/h (per esempio per un paziente di 65 kg ad una velocità di 10 - 20 gocce al minuto) per 20 - 30 minuti. In caso di reazione avversa, si deve ridurre la velocità di somministrazione o interrompere l'infusione. Se ben tollerata, la velocità di somministrazione può essere gradualmente aumentata fino ad un massimo di 1,85 ml/kg/h (per esempio, per un paziente di 65 kg ad una velocità di 40 gocce/minuto) per il resto dell'infusione.

Ricostituzione della soluzione, flaconcino da 500 UI:

1. aspirare il solvente con la siringa per iniezione;
2. iniettare il solvente con la stessa siringa nel flaconcino contenente la polvere;
3. agitare delicatamente il flaconcino fino a completa dissoluzione della polvere;
4. non agitare vigorosamente, la formazione di schiuma deve essere evitata;
5. aspirare la soluzione così ottenuta con la siringa;
6. sostituire l'ago ed infondere al paziente.

Ricostituzione della soluzione, flaconcino da 2500 UI:

1. togliere le capsule di protezione dei flaconcini di polvere e di solvente;
2. pulire con alcool le superfici dei tappi dei due flaconcini;
3. inserire l'ago più piccolo del doppio ago nel flaconcino contenente il solvente;
4. togliere il cappuccio copriago dall'altro lato del doppio ago, facendo attenzione a non toccare il secondo ago;
5. capovolgere il flaconcino di solvente con il doppio ago ed inserire il secondo ago nel flaconcino di polvere; al momento della perforazione del tappo del flaconcino contenente la polvere, l'estremità dell'ago nel flaconcino del solvente deve essere a contatto con il liquido e non con l'aria;
6. agitare delicatamente a temperatura ambiente il flaconcino fino a completa dissoluzione della polvere;
7. non agitare vigorosamente, la formazione di schiuma deve essere evitata;
8. togliere il flaconcino solvente con il doppio ago;
9. applicare il set infusionale ed infondere endovena.

I prodotti ricostituiti devono essere ispezionati visivamente per verificare la presenza di corpuscoli e alterazioni della colorazione prima della somministrazione.

Dopo la ricostituzione, il prodotto è un liquido chiaro o leggermente opalescente e incolore o giallo chiaro. Le soluzioni torbide o con depositi non devono essere utilizzate.

VENBIG deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione con il solvente.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Precauzioni speciali

Alcune gravi reazioni avverse al prodotto possono essere dovute alla velocità di infusione.

Potenziabili complicazioni spesso possono essere evitate assicurandosi:

- che i pazienti non siano sensibili all'immunoglobulina umana normale somministrando all'inizio il prodotto lentamente (con una velocità di infusione compresa tra 0,46 e 0,92 ml/kg/h);

- che i pazienti siano controllati attentamente per qualunque sintomo durante l'intero periodo di infusione. In particolare, i pazienti che ricevono per la prima volta immunoglobulina umana normale, i pazienti che hanno cambiato tipo di prodotto a base di IVIg o i pazienti per i quali è trascorso un lungo intervallo di tempo dalla precedente infusione, devono essere controllati durante la prima infusione e per la prima ora dopo la prima infusione, per individuare potenziali segnali di reazioni avverse. Tutti gli altri pazienti devono essere osservati per almeno 20 minuti dopo la somministrazione.

In tutti i pazienti la somministrazione di IVIg richiede:

- una adeguata idratazione prima dell'inizio dell'infusione di IVIg;
- il controllo del volume urinario;
- il controllo del livello di creatinina sierica;
- di evitare l'uso concomitante di diuretici dell'ansa.

In caso di reazione avversa la velocità di somministrazione deve essere ridotta o l'infusione deve essere interrotta. Il trattamento necessario dipende dalla natura e dalla gravità dell'effetto indesiderato. In caso di shock, deve essere eseguito il trattamento medico standard per lo shock.

Reazione all'infusione

Alcune reazioni avverse (ad esempio mal di testa, vampate di calore, brividi, mialgia, respiro sibilante, tachicardia, dolore lombare, nausea e ipotensione) possono essere correlate alla velocità di infusione. La velocità di infusione raccomandata deve essere attentamente seguita. I pazienti devono essere strettamente monitorati e osservati attentamente per qualsiasi sintomo durante l'intero periodo di infusione.

Le reazioni avverse possono manifestarsi più frequentemente:

- in caso di alta velocità di infusione;
- in pazienti con ipo- o agammaglobulinemia con o senza deficit di IgA.

Ipersensibilità

Vere reazioni di ipersensibilità sono rare.

VENBIG contiene piccole quantità di IgA. Individui che hanno un deficit di IgA possono sviluppare anticorpi contro le IgA e possono avere reazioni anafilattiche dopo somministrazione di componenti del sangue che contengono IgA. Il medico deve quindi valutare il beneficio del trattamento con VENBIG rispetto al potenziale rischio di reazioni di ipersensibilità.

Raramente, le immunoglobuline umane anti-epatite B possono indurre una caduta della pressione del sangue con reazione anafilattica, anche nei pazienti che hanno tollerato precedenti trattamenti con le immunoglobuline.

I pazienti devono essere informati sui primi segni delle reazioni d'ipersensibilità, quali orticaria, orticaria generalizzata, senso di costrizione al torace, sibilo, ipotensione e anafilassi. Il trattamento richiesto dipende dalla natura e gravità della reazione avversa.

Il sospetto di reazioni di tipo allergico o anafilattico richiede l'immediata interruzione dell'iniezione. In caso di shock, deve essere seguito il trattamento medico standard per lo shock.

Interferenza con i test sierologici

Dopo l'iniezione di immunoglobuline, l'aumento transitorio di vari anticorpi trasferiti passivamente nel sangue del paziente può dare risultati falsamente positivi nei test sierologici.

La trasmissione passiva di anticorpi contro gli antigeni eritrocitari, es. A, B, D può interferire con alcune analisi sierologiche per gli anticorpi dei globuli rossi, per esempio il test dell'antiglobulina (test di Coombs).

Agenti trasmissibili

Misure standard per prevenire le infezioni conseguenti all'uso di medicinali preparati a partire da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, lo screening delle donazioni individuali e dei pool

plasmatici per specifici marcatori di infezione e l'inclusione di step di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione dei virus.

Ciò nonostante, quando si somministrano medicinali preparati a partire da sangue o plasma umano, non può essere totalmente esclusa la possibilità di trasmissione di agenti infettivi. Ciò si applica anche a virus e altri patogeni emergenti o sconosciuti.

Le misure adottate sono considerate efficaci per i virus con involucro lipidico come il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV) e per il virus senza involucro lipidico dell'epatite A (HAV).

Le misure adottate possono avere un valore limitato contro i virus senza involucro lipidico come il parvovirus B19.

C'è una esperienza clinica rassicurante in merito all'assenza di trasmissione dell'epatite A e del parvovirus B19 con le immunoglobuline e si può presumere che il contenuto di anticorpi apporti un importante contributo alla sicurezza virale.

Si raccomanda fortemente che ogni volta che si somministra VENBIG ad un paziente, siano registrati il nome ed il numero di lotto del prodotto, in modo tale da mantenere la tracciabilità tra il paziente ed il lotto del prodotto.

Informazioni importanti sugli ingredienti di VENBIG

Questo medicinale contiene fino ad un massimo di 39 mg di sodio per il flaconcino da 10 ml e 175,5 mg di sodio per il flaconcino da 45 ml, equivalenti rispettivamente al 1,9 % e al 8,7 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Questo medicinale contiene fino a 92 mg di saccarosio per ml (91,9 mg/ml). Da tenere in considerazione in pazienti a rischio di insufficienza renale acuta.

Le seguenti reazioni avverse sono state associate all'uso di immunoglobuline umane normali per uso endovenoso (IVIg):

Tromboembolismo

Esistono evidenze cliniche che dimostrano una relazione tra la somministrazione di IVIg ed eventi tromboembolici come infarto miocardico, accidente cerebrovascolare (incluso l'ictus), embolia polmonare e trombosi venosa profonda che si presume siano correlati ad un aumento relativo della viscosità del sangue dovuto ad un elevato afflusso di immunoglobulina in pazienti a rischio. Bisogna essere cauti nella prescrizione e nell'infusione di IVIg in pazienti obesi ed in pazienti con fattori di rischio pre-esistenti per eventi trombotici (come età avanzata, ipertensione, diabete mellito e anamnesi di malattie vascolari o episodi trombotici, pazienti con disturbi trombofilici acquisiti o congeniti, pazienti immobilizzati per un periodo prolungato, pazienti gravemente ipovolemici, pazienti con malattie che aumentano la viscosità del sangue).

In pazienti a rischio per reazioni avverse tromboemboliche, i prodotti a base di IVIg devono essere somministrati alla minima velocità di infusione e dose praticabili.

Insufficienza renale acuta

Sono stati segnalati casi di insufficienza renale acuta in pazienti sottoposti a terapia con IVIg.

Nella maggior parte dei casi sono stati identificati fattori di rischio, come insufficienza renale pre-esistente, diabete mellito, ipovolemia, sovrappeso, assunzione concomitante di medicinali nefrotossici o età superiore ai 65 anni.

La funzionalità renale deve essere controllata prima di somministrare IVIg, in particolare in pazienti con un rischio potenzialmente aumentato di sviluppare insufficienza renale acuta, e ad intervalli adeguati dopo la somministrazione. In pazienti a rischio di insufficienza renale acuta, prodotti a base di IVIg devono essere somministrati alla minima velocità di infusione e dose praticabili.

In caso di danno renale, deve essere presa in considerazione l'interruzione delle IVIg.

Anche se casi di disfunzione renale e di insufficienza renale acuta sono stati messi in relazione con l'uso di molti prodotti medicinali autorizzati a base di IVIg contenenti vari eccipienti come il saccarosio, il glucosio e il maltosio, quelli contenenti saccarosio come stabilizzante rappresentano un'altissima percentuale del

numero complessivo. Nei pazienti a rischio, deve essere preso in considerazione l'uso di prodotti a base di IVIg che non contengono questi eccipienti. VENBIG contiene saccarosio (vedere paragrafo 2, "VENBIG contiene sodio e saccarosio").

Sindrome da meningite asettica (AMS)

La sindrome da meningite asettica può manifestarsi in combinazione con il trattamento con IVIg. Generalmente la sindrome inizia dopo un periodo che varia da diverse ore a 2 giorni dal trattamento con IVIg. Gli studi sul liquido cerebrospinale spesso sono positivi per pleiocitosi fino a diverse migliaia di cellule per mm³, soprattutto granulociti, e livelli di proteine elevati, fino a diverse centinaia di mg/dl. I pazienti che presentano tali segni e sintomi devono ricevere un esame neurologico completo, compresi gli studi del CSF, per escludere altre cause di meningite.

L'interruzione del trattamento con IVIg ha portato alla remissione dell'AMS entro diversi giorni senza conseguenze.

Anemia emolitica

I prodotti medicinali a base di IVIg contengono anticorpi gruppo sanguigno-specifici che possono agire come emolisine e indurre, in vivo, il legame dei globuli rossi con immunoglobuline, causando una reazione positiva diretta contro l'antiglobulina (test di Coombs) e, raramente, emolisi. In seguito a terapia con IVIg, può svilupparsi anemia emolitica dovuta all'aumento di captazione di globuli rossi. I soggetti che ricevono delle IVIg devono essere monitorati per segni clinici e sintomi di emolisi.

Neutropenia/Leucopenia

Una diminuzione transitoria della conta dei neutrofili e/o episodi di neutropenia, a volte gravi, sono stati riportati dopo il trattamento con IVIg. Questo si verifica in genere entro poche ore o giorni dopo la somministrazione di IVIg e si risolve spontaneamente entro 7-14 giorni.

Danno polmonare acuto associato a trasfusione (TRALI)

Nei pazienti che ricevono IVIg sono stati riportati alcuni casi di edema polmonare acuto non cardiogeno (danno polmonare acuto associato a trasfusione, TRALI). Il TRALI è caratterizzato da ipossia severa, dispnea, tachipnea, cianosi, febbre ed ipotensione. I sintomi associati a TRALI tipicamente compaiono durante la trasfusione o entro 6 ore dalla trasfusione, spesso entro 1-2 ore. Pertanto, i pazienti che ricevono IVIg devono essere monitorati e l'infusione con il prodotto deve essere immediatamente interrotta in caso di comparsa di reazioni avverse polmonari. Il TRALI è una condizione che può mettere il paziente in pericolo di vita richiedendo l'immediato ricovero in reparto di terapia intensiva.

Popolazione pediatrica

Non sono richieste misure o monitoraggi specifici.

Raccomandazioni sul dosaggio

Posologia

La dose e lo schema di trattamento dipendono dall'indicazione. Le dosi indicate di seguito sono da intendersi come linea guida.

Per prevenire le ricadute dell'epatite B dopo trapianto di fegato dovuto ad insufficienza epatica indotta da epatite B.

Adulti:

10.000 UI il giorno del trapianto, peri-operativamente;
in seguito 2.000-10.000 UI/giorno per 7 giorni, e quanto necessario per mantenere i livelli di anticorpi sopra 100-150 UI/l nei pazienti negativi per HBV-DNA e sopra 500 UI/l nei pazienti positivi per HBV-DNA.

Popolazione pediatrica:

La posologia deve essere regolata a seconda della superficie corporea, sulla base di 10.000 UI/1,73 m².

Immunoprofilassi dell'epatite B

- Prevenzione dell'epatite B in caso di esposizione accidentale in soggetti non immunizzati:
almeno 500 UI, in base all'intensità dell'esposizione, il prima possibile dopo l'esposizione, e preferibilmente entro 24 - 72 ore.
- Immunoprofilassi dell'epatite B in pazienti in emodialisi:
8-12 UI/kg fino ad un massimo di 500 UI, ogni 2 mesi fino al verificarsi della sieroconversione conseguente alla vaccinazione.
- Prevenzione dell'epatite B nel neonato con madre portatrice del virus dell'epatite B, alla nascita o il prima possibile dopo la nascita:
30-100 UI/kg.
Nella pratica clinica la via di somministrazione intramuscolare è preferita ogni volta che sono necessarie somministrazioni ripetute per raggiungere la sieroconversione dopo la vaccinazione. La somministrazione di immunoglobulina anti-epatite B può essere ripetuta fino alla sieroconversione successiva alla vaccinazione.

In tutte queste situazioni, la vaccinazione contro il virus dell'epatite B è fortemente raccomandata. La prima dose del vaccino e le immunoglobuline umane anti-epatite B possono essere iniettate lo stesso giorno, però in siti differenti.

In soggetti che non hanno mostrato una risposta immunitaria dopo la vaccinazione (anticorpi anti-HBs non misurabili) e per i quali è necessaria una prevenzione continua, può essere presa in considerazione la somministrazione di 500 UI negli adulti e 8 UI/kg nei bambini, ogni 2 mesi; si considera che un titolo anticorpale protettivo minimo sia di 10 mUI/ml.

Devono essere presi in considerazione anche la dose e lo schema posologico per l'impiego delle immunoglobuline umane anti-epatite B per uso endovenoso raccomandati in altre linee guida ufficiali.