Gebrauchsinformation: Informationen für Anwender

VENBIG 50 I.E./ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

Hepatitis-B-Immunglobulin vom Menschen zur intravenösen Anwendung

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist VENBIG und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von VENBIG beachten?
3. Wie ist VENBIG anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist VENBIG aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist VENBIG und wofür wird es angewendet?

Dieses Arzneimittel gehört zur pharmakotherapeutischen Gruppe der Immunsera und Immunglobuline.

VENBIG ist eine Lösung von Hepatitis-B-Immunglobulin vom Menschen (Proteine, die als Antikörper agieren) zur intravenösen Verabreichung und wird in folgenden Fällen angewendet:

- um das Wiederauftreten von Hepatitis B nach einer Lebertransplantation aufgrund einer durch Hepatitis B ausgelösten Leberfunktionsstörung zu vermeiden Die Prävention soll in Kombination mit einer antiviralen Therapie erfolgen.
- um rasch verfügbare Antikörper gegen das Hepatitis-B-Virus zu verabreichen, um Hepatitis B in den folgenden Fällen zu vermeiden:
    - im Falle einer zufälligen Exposition von nicht immunisierten Personen (das sind Personen, die nicht gegen das Hepatitis-B-Virus geimpft wurden, einschließlich Personen, die über keinen vollständigen Impfschutz verfügen oder deren Impfstatus unbekannt ist);
    - bei Hämodialysepatienten (das sind Patienten mit schwerem Nierenversagen, deren Blut durch eine Kunstniere gereinigt werden muss) solange, bis die Impfung wirksam geworden ist;
    - bei Neugeborenen mit Müttern, die Trägerinnen des Hepatitis-B-Virus sind;
    - bei Personen, die nach der Impfung keine Immunantwort gezeigt haben (das sind Personen, bei denen die Impfung nicht gewirkt hat) und für die eine dauerhafte Prävention nötig ist, weil sie dem anhaltenden Risiko einer Hepatitis-B-Infektion ausgesetzt sind.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von VENBIG beachten?

VENBIG darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Immunglobuline vom Menschen oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn in Ihrem Blut Antikörper gegen IgA-Immunglobuline angetroffen werden, da die Verabreichung eines IgA-haltigen Präparates zu einer schweren allergischen Reaktion führen kann.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie VENBIG anwenden.

Es liegen klinische Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Verschluss von Blutgefäßen (Thrombose) und der Verabreichung von normalem intravenösem Immunglobulin (IVIg) vor. Wenn bei Ihnen thrombotische Risikofaktoren bestehen, muss der Arzt deshalb besonders vorsichtig bei der Verabreichung des Arzneimittels sein.

Der Anti-HBs-Antikörperspiegel in Ihrem Blut muss regelmäßig kontrolliert werden.

Bestimmte Nebenwirkungen können häufiger auftreten:

- bei hoher Infusionsgeschwindigkeit;
- wenn Sie unkontrollierte Anzeichen von unbehandelten Infektionen (z. B. Fieber) oder Anzeichen einer chronischen Entzündung haben;
- wenn Sie zum ersten Mal normales Immunglobulin vom Menschen erhalten;
- in seltenen Fällen, wenn das Präparat des normalen Immunglobulins vom Menschen gewechselt wird, oder wenn die vorige Infusion schon lange zurückliegt.
- **Unter bestimmten Umständen können Immunglobuline das Risiko auf Herzinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie oder tiefe Venenthrombose erhöhen, da sie die Viskosität des Blutes erhöhen.**

Daher wird Ihr Arzt unter den folgenden Umständen besonders vorsichtig vorgehen:

- wenn Sie übergewichtig sind;
- wenn Sie schon älter sind;
- wenn Sie Diabetes haben;
- wenn Sie an Bluthochdruck (Hypertonie) leiden;
- wenn Ihr Blutvolumen zu gering ist (Hypovolämie);
- wenn Sie Probleme mit Ihren Blutgefäßen haben oder bereits gehabt haben (Gefäßerkrankungen);
- wenn Sie an einer erhöhten Neigung zu Blutgerinnseln leiden (erbliche oder erworbene thrombotische Störungen);
- wenn Sie an thrombotischen Episoden leiden;
- wenn Sie an einer Erkrankung leiden, durch die Ihr Blut dickflüssiger wird (Viskosität);
- wenn Sie lange bettlägerig waren;
- wenn Sie Probleme mit Ihren Nieren haben oder hatten oder wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die Ihre Nieren schädigen können (nephrotoxische Arzneimittel), da über Fälle von akutem Nierenversagen berichtet wurde. Im Fall einer Nierenerkrankung wird Ihr Arzt eine Unterbrechung der Behandlung erwägen.
- **Sie sind möglicherweise allergisch (überempfindlich) gegen Immunglobuline (Antikörper), ohne es zu wissen.**

Dies kann vorkommen, auch wenn Sie zuvor normale Immunglobuline vom Menschen erhalten und diese gut vertragen haben. Es kann insbesondere dann eintreten, wenn Sie keine IgA-Immunglobuline

haben (IgA-Mangel mit Anti-IgA-Antikörpern). In diesen seltenen Fällen können allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen) wie ein plötzlicher Blutdruckabfall oder Schock auftreten.

Die unter Punkt 3 „Wie ist VENBIG anzuwenden“ empfohlene Infusionsgeschwindigkeit muss durch den Arzt strikt eingehalten werden. Dies wird dringend empfohlen, weil einige schwere Nebenwirkungen auf das Präparat mit der Infusionsgeschwindigkeit zusammenhängen können. Außerdem müssen Sie strikt überwacht und sorgfältig beobachtet werden, damit, jegliche Symptome, die während der Infusionsdauer auftreten könnten, erkannt werden.

Bei Nebenwirkungen kann Ihr Arzt entscheiden, entweder die Verabreichungsgeschwindigkeit zu senken oder die Infusion abzubrechen. Je nach Art und Schweregrad der Nebenwirkung wird Ihr Arzt auch die erforderliche Behandlung festlegen.

VENBIG enthält geringe Mengen an IgA. Personen mit IgA-Mangel können potenziell Antikörper gegen IgA entwickeln und nach Verabreichung von IgA-haltigen Blutprodukten anaphylaktische Reaktionen zeigen. Daher muss der Arzt den Vorteil einer Behandlung mit VENBIG gegen das potenzielle Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen abwägen.

In seltenen Fällen kann Hepatitis-B-Immunglobulin vom Menschen einen Blutdruckabfall mit anaphylaktischen Reaktionen hervorrufen – auch bei Patienten, die frühere Immunglobulinbehandlungen vertragen haben.

Bei Verschlechterung der Nierenfunktion muss man den Abbruch der IVIg-Behandlung in Erwägung ziehen. Berichte von eingeschränkter Nierenfunktion und akutem Nierenversagen liegen für viele zugelassene Immunglobuline vor, welche unterschiedliche Hilfsstoffe wie Saccharose, Glukose und Maltose beinhalten. Jene Präparate, die Saccharose als Stabilisator enthalten, sind in einem unverhältnismäßig hohen Anteil dafür verantwortlich. Bei Patienten mit bekanntem Risiko auf akutes Nierenversagen oder auf thrombotische Ereignisse muss das Präparat mit der geringstmöglichen Dosierung und Infusionsrate verabreicht werden.

Bei Behandlungen mit Immunglobulinen kann bei Ihnen eine mit der Behandlung verbundene Lungenschädigung auftreten, die transfusionsabhängige akute Lungeninsuffizienz (TRALI) genannt wird. Wenn bei Ihnen während oder innerhalb einiger Stunden nach Ihrer Infusion Kurzatmigkeit auftritt und Sie feststellen, dass Sie schnell atmen müssen, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, da diese Symptome möglicherweise dringend behandelt werden müssen.

Der Verdacht auf allergische oder anaphylaktische Reaktionen erfordert die sofortige Unterbrechung der Injektion. Im Falle eines Schocks sind die medizinischen Standardmaßnahmen für eine Schockbehandlung anzuwenden.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn zumindest eine dieser Bedingungen auf Sie zutrifft, Ihr Arzt wird dann bei der Verschreibung und Verabreichung von VENBIG mit besonderer Vorsicht vorgehen.

IVIg-Präparate können Blutgruppenantikörper enthalten, die in seltenen Fällen eine Zerstörung der roten Blutkörperchen verursachen können (Hämolyse). Dadurch kann sich nach einer IVIg-Therapie eine Form von Anämie aufgrund des anormalen Abbaus von roten Blutkörperchen entwickeln (hämolytische Anämie). Daher werden Sie während der Behandlung mit IVIg auf klinische Anzeichen und Symptome von Hämolyse überwacht.

<u>Bluttest</u>

VENBIG kann aufgrund des vorübergehenden Anstiegs der verschiedenen passiv übertragenen Antikörper in Ihrem Blut nach der Injektion von Immunglobulin mit bestimmten Bluttests interferieren; dieser Anstieg von Antikörpern kann zu irreführenden Resultaten bei serologischen Tests führen. Die passive Übertragung von Antikörpern gegen erythrozytäre Antigene, z. B. A, B, D

(die die Blutgruppe bestimmen), kann einige serologische Tests zum Nachweis von Antikörpern gegen rote Blutkörperchen stören, z. B. den Antiglobulintest (Coombs-Test).

Virus-Sicherheit

Bei Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt worden sind, müssen bestimmte Maßnahmen ergriffen werden, um eine Übertragung von Infektionen auf den Patienten zu vermeiden. Diese Maßnahmen beinhalten:

- eine sorgfältige Auswahl der Blut- und Plasmaspender, um sicherzustellen, dass potenzielle Infektionsträger ausgeschlossen werden;
- die Testung jeder Spende und jedes Plasmapools, um zu gewährleisten, dass keine infektiösen Erreger und/oder Viren vorhanden sind;
- die Aufnahme von Herstellungsschritten in den Produktionsprozess zur Inaktivierung oder Entfernung von Viren.

Trotz dieser Maßnahmen kann die Möglichkeit einer Übertragung von Infektionen bei der Verabreichung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für unbekannte oder neu auftretende Viren oder andere Arten von Infektionen.

Die durchgeführten Maßnahmen werden als wirksam betrachtet gegenüber umhüllten Viren wie dem menschlichen Immunschwäche-Virus (HIV), dem Hepatitis-B-Virus (HBV), dem Hepatitis-C-Virus (HCV) und gegenüber dem nicht umhüllten Hepatitis-A-Virus (HAV).

Die durchgeführten Maßnahmen können für nicht umhüllte Viren wie das Parvovirus B19 nur von eingeschränktem Wert sein.

Die Immunglobuline wurden wahrscheinlich deshalb nicht mit Hepatitis-A-Infektionen oder Parvovirus-B19-Infekionen in Zusammenhang gebracht, weil die Antikörper gegen diese Infektionen, die in dem Präparat enthalten sind, schützende Funktionen haben.

Es wird dringend empfohlen, dass bei jeder Dosis VENBIG, die Sie verabreicht bekommen, der Name und die Chargennummer des Präparats dokumentiert werden, um so rückverfolgen zu können, welche Chargen verwendet wurden.

Kinder

Es sind keine zusätzlichen spezifischen Maßnahmen oder spezifische Überwachung notwendig.

Anwendung von VENBIG zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben, oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Hepatitis-B-Immunglobulin vom Menschen zur intravenösen Anwendung darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Impfstoffe mit abgeschwächten Lebendviren

VENBIG kann die Entwicklung einer Immunantwort auf Impfstoffe mit abgeschwächten Lebendviren, wie z. B. dem Rötel-, Mumps-, Masern- oder Windpockenimpfstoff, beeinträchtigen. Die Verabreichung von Immunglobulinen kann die Wirksamkeit dieser Impfstoffe für einen Zeitraum von bis zu 3 Monaten stören. Nach der Verabreichung von VENBIG müssen mindestens 3 Monate vergangen sein, bevor eine Impfung mit Impfstoffen aus abgeschwächten Lebendviren durchgeführt wird.

Hepatitis-B-Immunglobulin vom Menschen darf erst drei oder vier Wochen nach der Impfung mit einem solchen Impfstoff aus abgeschwächten Lebendviren verabreicht werden. Sollte eine Verabreichung von Hepatitis-B-Immunglobulin vom Menschen innerhalb drei oder vier Wochen nach solch einer Impfung notwendig sein, so muss man drei Monate nach der Verabreichung von Hepatitis-B-Immunglobulin vom Menschen eine Nachimpfung durchführen.

Schleifendiuretika (eine Gruppe von Arzneimitteln, die die Harnmenge erhöhen)

Die gleichzeitige Anwendung von Schleifendiuretika zusammen mit VENBIG ist zu vermeiden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Ihr Arzt wird entscheiden, ob VENBIG während der Schwangerschaft und der Stillzeit angewendet werden darf.

Bei schwangeren Frauen wurden keine klinischen Studien mit VENBIG durchgeführt. Es wurde nachgewiesen, dass IVIg-Präparate die Plazentaschranke überwinden, insbesondere im dritten Trimenon. Arzneimittel, die Antikörper enthalten, wurden jedoch seit Jahren bei schwangeren Frauen angewendet, und es wurde nachgewiesen, dass keine schädlichen Wirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft, auf den Fötus oder das Neugeborene zu erwarten sind.

Wenn Sie stillen und VENBIG erhalten, können die Antikörper des Arzneimittels in die Muttermilch übergehen. Daher kann Ihr Baby vor bestimmten Infektionen geschützt sein.

Aus der klinischen Erfahrung mit Immunglobulinen ist zu schließen, dass keine negativen Wirkungen auf die Fruchtbarkeit zu erwarten sind.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine oder zu vernachlässigende Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und auf die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet. Patienten, die während der Behandlung Nebenwirkungen feststellen, sollten warten, bis diese abgeklungen sind, bevor sie Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen.

VENBIG enthält Natrium und Saccharose

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 39 mg bzw. 175,5 mg Natrium (Hauptbestandteil von Koch-/Speisesalz) pro 10-ml-Durchstechflasche bzw. 45-ml-Durchstechflasche. Dies entspricht 1,9 % bzw. 8,7 % der empfohlenen maximalen täglichen Aufnahmemenge von Natrium für einen Erwachsenen.

Das Präparat enthält bis zu 92 mg Saccharose (91,9 mg/ml) pro ml. Dies muss bei Patienten mit bekanntem Risiko auf akutes Nierenversagen beachtet werden.

3. Wie ist VENBIG anzuwenden

VENBIG darf nur in Krankenhäusern oder Gesundheitszentren durch Ärzte oder durch medizinisches Fachpersonal verabreicht werden.

Dosierung und Behandlungsschema hängen von der Behandlungsanzeige ab; der Arzt wird die für Sie geeignete Dosis und Behandlung festlegen.

Zu Beginn der Infusion werden Sie VENBIG mit einer geringen Infusionsgeschwindigkeit erhalten. Wenn Sie das gut vertragen, kann Ihr Arzt die Infusionsgeschwindigkeit schrittweise erhöhen.

Weitere Richtlinien finden Sie im Abschnitt „Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt“.

Wenn Sie eine größere Menge von VENBIG angewendet haben, als Sie sollten

Die Auswirkungen einer Überdosierung sind nicht bekannt.

Wenn Sie mehr IVIg erhalten haben, als Sie sollten, kann eine Flüssigkeits- und Proteinüberlastung eintreten und kann das Blut zu dick werden (Hyperviskosität). Das kann insbesondere der Fall sein, wenn Sie ein Risikopatient sind, vor allem bei älteren Patienten oder Patienten mit Herz- oder Nierenfunktionsstörungen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken, kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt oder das nächste Krankenhaus:

- Allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit). Diese Nebenwirkung kann in manchen Fällen zu einer akuten allergischen Reaktion weiterführen (anaphylaktischer Schock): zum Beispiel Juckreiz, Hautreaktionen, Schwellung von Lippen, Gesicht und Zunge, Schluckbeschwerden, Atembeschwerden, Ohnmacht.
- Akutes Nierenversagen (zum Beispiel geringere oder fehlende Harnausscheidung, Flüssigkeitsretention, Kurzatmigkeit).

Die folgenden Nebenwirkungen können allgemein nach einer Behandlung mit Immunglobulinen vom Menschen auftreten, die intravenös verabreicht wurden:

- Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Schwindel, Fieber, Erbrechen, allergische Reaktionen, Übelkeit, Arthralgie (Gelenkschmerzen), niedriger Blutdruck und mittelstarke Schmerzen im Unterrücken wurden gelegentlich gemeldet;
- Einzelfälle einer vorübergehenden Senkung der Anzahl roter Blutkörperchen (umkehrbare hämolytische Reaktionen/Hämolyse), insbesondere bei Patienten mit den Blutgruppen A, B und AB und (selten) hämolytische Anämie, die eine Transfusion erfordert
- (selten) wurde ein plötzlicher Blutdruckabfall gemeldet und, in Einzelfällen können Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktischer Schock) auftreten, auch wenn der Patient bei einer früheren Verabreichung keine Überempfindlichkeit aufwies;
- seltene Fälle vorübergehender Hautreaktionen wurden beobachtet;
- sehr selten wurden thromboembolische Reaktionen (Bildung von Blutgerinnseln) gemeldet, die Myokardinfarkt, Schlaganfall, Verstopfung der Lungenschlagader (Lungenembolie) und tiefe Venenthrombosen verursachen können;
- Fälle von vorübergehender nicht-infektiöser Meningitis (umkehrbare aseptische Meningitis);
- Fälle erhöhter Werte von Serumkreatinin und/oder Auftreten von akutem Nierenversagen
- Fälle von transfusionsabhängiger akuter Lungeninsuffizienz (TRALI)

Während der Marktanwendung des Arzneimittels wurden nach der Verabreichung von VENBIG folgende Nebenwirkungen gemeldet (die Häufigkeit ist aus den verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Kopfschmerzen
- Beschleunigter Herzschlag (Tachykardie)
- Blutdruckabfall (Hypotonie)
- Übelkeit

- Erbrechen
- Hautreaktionen, Rötung (Erythem), Juckreiz, Pruritus
- Gelenkschmerz (Arthralgie)
- Fieber
- Unwohlsein
- Schüttelfrost

Zu Informationen über die Sicherheit bezüglich übertragbarer Erreger siehe Abschnitt „2. Was sollten Sie vor der Anwendung von VENBIG beachten“.

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Es sind keine spezifischen Daten für Kinder und Jugendliche vorhanden.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen: in Österreich über das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 WIEN, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: http://www.basg.gv.at.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist VENBIG aufzubewahren

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25°C lagern.

Präparat im Umkarton aufbewahren, um es vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren.

VENBIG muss sofort nach der Rekonstitution mit dem Lösungsmittel verwendet werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie bemerken, dass die Lösung trüb ist oder Ablagerungen enthält oder verfärbt ist (siehe auch „Wie VENBIG aussieht und Inhalt der Packung“ in Abschnitt 6).

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was VENBIG enthält

- Der Wirkstoff ist Hepatitis-B-Immunglobulin vom Menschen.

	VENBIG 500 I.E.	VENBIG 2.500 I.E.
Humanproteine	50 g/l	50 g/l
davon Immunglobuline vom Menschen mindestens	95 %	95 %
Antikörper gegen das HBs-Antigen (Anti-HBs) mindestens	500 I.E./Durchstechflasche	2.500 I.E./Durchstechflasche
Antikörper gegen das HBs-Antigen (Anti-HBs) nach Rekonstitution mit dem Lösungsmittel mindestens	50 I.E./ml	50 I.E./ml

Verteilung der IgG-Subklassen (Immunglobuline vom Typ G):

IgG_1 26,0 – 40,0 mg/ml

IgG_2 13,0 – 25,0 mg/ml

IgG_3 1,20 – 2,50 mg/ml

IgG_4 0,15 – 0,50 mg/ml

Maximaler IgA-Gehalt 0,05 mg/ml

Hergestellt aus dem Plasma menschlicher Spender.

– Die sonstigen Bestandteile sind Saccharose, Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke.

Die Durchstechflasche mit Pulver enthält Hepatitis-B-Immunglobulin vom Menschen, Saccharose und Natriumchlorid.

Die Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält: Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke.

Wie VENBIG aussieht und Inhalt der Packung

Die Packung VENBIG enthält eine Durchstechflasche mit Pulver und eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel zur Zubereitung der Lösung für die Verabreichung.

Das Pulver ist weiß oder leicht gelblich oder liegt als feste, krümelige Masse vor.

Nach der Rekonstitution ist das Präparat eine klare oder leicht opaleszente, farblose oder blassgelbe Flüssigkeit.

Vor der Verabreichung sollte die rekonstituierte Lösung visuell auf das Vorhandensein von Partikeln und Verfärbungen überprüft werden. Keine trüben Lösungen oder Lösungen mit Ablagerungen verwenden.

VENBIG 50 I.E./ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

Durchstechflasche mit Pulver (500 I.E.) + Durchstechflasche mit Lösungsmittel (10 ml) + Infusionsset (1 Spritze mit Nadel + 1 Nadel für die Verabreichung).

Durchstechflasche mit Pulver (2.500 I.E.) + Durchstechflasche mit Lösungsmittel (45 ml) + Infusionsset

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Kedrion S.p.A. - S.S. 7 bis Km 19,5, 80029 S. Antimo (Neapel), Italien.

Zulassungsnummer: 2-00355

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt genehmigt im 11/2019

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Hinweis zur korrekten Anwendung

Vor der Anwendung muss das Präparat auf Raum- oder Körpertemperatur gebracht werden.

Die vollständige Rekonstitution muss innerhalb von 30 Minuten erreicht sein.

VENBIG muss mit einer Anfangsgeschwindigkeit von 0,46 – 0,92 ml/kg/h (z. B. 10 – 20 Tropfen/Minute bei einem Patienten mit 65 kg) für 20 – 30 Minuten intravenös infundiert werden. Im Fall einer Nebenwirkung muss entweder die Verabreichungsgeschwindigkeit gesenkt oder die Infusion abgebrochen werden. Wenn das Präparat gut vertragen wird, kann die Verabreichungsgeschwindigkeit für die restliche Infusionszeit schrittweise bis auf maximal 1,85 ml/kg/h (z. B. 40 Tropfen/Minute bei einem Patienten mit 65 kg) erhöht werden.

<u>Rekonstitution der Lösung, 500-IE-Fläschchen:</u>

1. Das Lösungsmittel mit der Injektionsspritze aufziehen.
2. Mit der gleichen Spritze das Lösungsmittel in das Fläschchen mit dem Lyophilisat injizieren.
3. Durchstechflasche leicht schwenken, bis das Pulver vollständig aufgelöst ist.
4. Nicht zu stark schütteln; eine Schaumbildung sollte vermieden werden.
5. Die so erhaltene Lösung mit der Spritze aufziehen.
6. Die Nadel auswechseln und die Lösung dem Patienten infundieren.

<u>Rekonstitution der Lösung, 2.500-IE-Fläschchen:</u>

1. Die Schutzkappen der Stopfen von den Pulver- und Lösungsmittelfläschchen entfernen.
2. Die Oberfläche der Stopfen beider Fläschchen mit Alkohol reinigen.
3. Die kleinere Nadel der Doppelnadel in das Fläschchen mit dem Lösungsmittel einführen.
4. Die Schutzkappe auf der anderen Seite der Doppelnadel abziehen, dabei darauf achten, dass die zweite Nadel nicht berührt wird.

5. Das Fläschchen Lösungsmittel mit der Doppelnadel umkippen und die zweite Nadel in das Fläschchen mit dem Pulver einführen; während der Perforation des Stopfens des Fläschchens mit dem Pulver muss die Nadelspitze im Fläschchen mit dem Lösungsmittel Kontakt mit der Flüssigkeit haben, die Nadelspitze darf nicht mit der Luft in Berührung kommen.
6. Durchstechflasche bei Raumtemperatur leicht schwenken, bis das Pulver vollständig aufgelöst ist.
7. Nicht zu stark schütteln; eine Schaumbildung sollte vermieden werden.
8. Das Lösungsmittel-Fläschchen mit der Doppelnadel entfernen.
9. Infusionsset anlegen und intravenös infundieren.

Vor der Verabreichung muss das rekonstituierte Präparat visuell auf das Vorhandensein von Partikeln und Verfärbungen überprüft werden. Nach der Rekonstitution ist das Präparat eine klare oder leicht opaleszente, farblose oder leicht gelbe Flüssigkeit.

Keine trüben Lösungen oder Lösungen mit Ablagerungen verwenden.

VENBIG muss sofort nach der Rekonstitution mit dem Lösungsmittel verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen

Einige schwere Nebenwirkungen des Präparates können auf die Infusionsgeschwindigkeit zurückzuführen sein.

Mögliche Komplikationen können oft vermieden werden, indem sichergestellt wird,

- dass Patienten nicht empfindlich auf normales Immunglobulin vom Menschen reagieren, indem das Präparat zu Beginn langsam injiziert wird (Verabreichungsgeschwindigkeit 0,46 - 0,92 ml/kg/h);
- dass Patienten während der Infusion sorgfältig auf eventuelle Symptome überwacht werden. Vor allem Patienten, die noch nie normales Immunglobulin vom Menschen erhalten haben, Patienten, die von einem anderen IVIg-Präparat umgestiegen sind, oder Patienten, bei denen seit der vorigen Infusion ein langes Intervall vergangen ist, sollten während der ersten Infusion und während der ersten Stunde nach der ersten Infusion überwacht werden, um mögliche Anzeichen von Nebenwirkungen zu erkennen. Alle anderen Patienten sollten nach der Verabreichung mindestens 20 Minuten überwacht werden.

Bei allen Patienten erfordert eine Verabreichung von IVIg:

- eine adäquate Hydratation vor Beginn der IVIg-Infusion;
- eine Überwachung der ausgeschiedenen Harnmenge;
- eine Überwachung der Serumkreatininwerte;
- eine Vermeidung der gleichzeitigen Anwendung von Schleifendiuretika.

Bei Nebenwirkungen muss die Verabreichungsgeschwindigkeit gesenkt oder die Infusion abgebrochen werden.

Die erforderliche Behandlung hängt von der Art und Schwere der Nebenwirkung ab.

Im Falle eines Schocks sind die medizinischen Standardmaßnahmen für eine Schockbehandlung anzuwenden.

<u>Infusionsreaktion</u>

Bestimmte Nebenwirkungen (z. B. Kopfschmerzen, Flush, Schüttelfrost, Myalgie, pfeifende Atmung, Tachykardie, Schmerzen im Unterrücken, Übelkeit und Hypotonie) können mit der Infusionsgeschwindigkeit zusammenhängen. Die empfohlene Infusionsgeschwindigkeit muss genau eingehalten werden. Die Patienten müssen während der gesamten Infusion engmaschig überwacht und sorgfältig auf Symptome beobachtet werden.

Nebenwirkungen können häufiger auftreten:

- im Falle einer hohen Infusionsgeschwindigkeit;
- bei Patienten mit Hypo- oder Agammaglobulinämie mit oder ohne IgA-Mangel.

Überempfindlichkeit

Echte Überempfindlichkeitsreaktionen sind selten.

VENBIG enthält kleine Mengen an IgA. Personen mit IgA-Mangel können potenziell anti-IgA-Antikörper entwickeln und nach Verabreichung von IgA-haltigen Blutbestandteilen anaphylaktische Reaktionen zeigen. Daher muss der Arzt den Vorteil einer Behandlung mit VENBIG gegen das potenzielle Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen abwägen.

In seltenen Fällen kann das Hepatitis-B-Immunglobulin vom Menschen einen Blutdruckabfall mit anaphylaktischen Reaktionen hervorrufen – auch bei Patienten, die frühere Immunglobulinbehandlungen vertragen haben.

Patienten müssen über die ersten Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen wie Urtikaria, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Kurzatmigkeit, Hypotonie und Anaphylaxie informiert werden. Die erforderliche Behandlung hängt von Art und Schweregrad der Nebenwirkung ab.

Beim Verdacht auf allergische oder anaphylaktische Reaktionen muss die Injektion sofort abgebrochen werden. Im Falle eines Schocks muss die Standard-Schockbehandlung eingesetzt werden.

Auswirkungen auf serologische Untersuchungen

Nach der Immunglobulin-Injektion kann die vorübergehende Erhöhung der verschiedenen passiv in das Blut der Patienten übertragenen Antikörper zu falsch positiven Ergebnissen serologischer Tests führen.

Die passive Übertragung von Antikörpern gegen erythrozytäre Antigene, z. B. A, B, D, kann einige serologische Tests zum Nachweis von Antikörpern gegen rote Blutkörperchen stören, z. B. den Antiglobulin-Test (Coombs-Test).

Übertragbare Erreger

Die Standardmaßnahmen zur Vermeidung von Infektionen in Folge der Anwendung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt worden sind, beinhalten die Auswahl der Spender, das Testen der Einzelspenden und jedes Plasmapools auf spezielle Infektionsmarker und die Einbindung wirksamer Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Entfernung von Viren.

Trotz dieser Maßnahmen kann die Möglichkeit einer Übertragung von infektiösen Erregern bei der Verabreichung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für unbekannte oder neu auftretende Viren und andere Krankheitserreger.

Die durchgeführten Maßnahmen werden gegenüber umhüllten Viren wie dem humanen Immundefizienzvirus (HIV), dem Hepatitis-B-Virus (HBV) und dem Hepatitis-C-Virus (HCV) sowie gegenüber dem nicht umhüllten Hepatitis-A-Virus (HAV) als wirksam betrachtet.

Die durchgeführten Maßnahmen können für nicht umhüllte Viren wie das Parvovirus B19 nur von eingeschränktem Wert sein.

Klinische Erfahrungen weisen jedoch darauf hin, dass bei der Verabreichung von Immunglobulinen keine Übertragung von Hepatitis-A-Viren oder Parvo-B19-Viren erfolgt, und es wird zudem angenommen, dass der Antikörpergehalt einen wichtigen Beitrag zur Virussicherheit leistet.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder VENBIG-Verabreichung an einen Patienten den Namen und die Chargennummer des Präparats zu vermerken, um eine Verbindung zwischen Patient und Produktcharge aufrecht zu erhalten.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von VENBIG

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 39 mg pro 10-ml-Durchstechflasche und bis zu 175,5 mg Natrium pro 45-ml-Durchstechflasche. Dies entspricht respektive 1,9 % bzw. 8,7 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Aufnahmemenge von Natrium für einen Erwachsenen.

Das Präparat enthält bis zu 92 mg Saccharose (91,9 mg/ml) pro ml. Dies muss bei Patienten mit bekanntem Risiko auf akutes Nierenversagen beachtet werden.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit der Anwendung von normalen Immunglobulinen vom Menschen zur intravenösen Verabreichung (IVIg) in Verbindung gebracht:

Thromboembolie

Es gibt klinische Nachweise für einen Zusammenhang zwischen einer IVIg-Verabreichung und thromboembolischen Ereignissen wie Myokardinfarkt, zerebrovaskulärer Zwischenfall (einschließlich Schlaganfall), Lungenembolie und tiefe Venenthrombosen, die bei Risikopatienten vermutlich auf einen relativen Anstieg der Viskosität des Blutes durch den hohen Einstrom von Immunglobulin zurückzuführen sind. Vorsicht ist geboten bei der Verschreibung und Infusion von IVIg bei adipösen Patienten und bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse (wie fortgeschrittenes Alter, Hypertonie, Diabetes mellitus und eine Vorgeschichte von Gefäßerkrankungen oder thrombotischen Episoden, Patienten mit erworbenen oder genetisch bedingten thrombophilen Störungen, Patienten mit längeren Perioden von Immobilisierung, stark hypovolämische Patienten, Patienten mit Erkrankungen, die die Viskosität des Blutes steigern).

Bei Patienten mit einem Risiko auf thromboembolische Nebenwirkungen sollten IVIg-Präparate mit der minimalen Infusionsgeschwindigkeit und praktikablen Dosis verabreicht werden.

Akutes Nierenversagen

Bei Patienten, die mit IVIg behandelt wurden, wurde über Fälle von akutem Nierenversagen berichtet. In den meisten Fällen wurden Risikofaktoren identifiziert, darunter eine vorbestehende Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Hypovolämie, Übergewicht, gleichzeitige Einnahme von nephrotoxischen Arzneimitteln oder Alter über 65 Jahre.

Vor der Infusion von IVIg, insbesondere bei Patienten, bei denen ein potenziell erhöhtes Risiko auf die Entwicklung von akutem Nierenversagen vorliegt, und erneut nach adäquaten Intervallen sollten die Nierenparameter überprüft werden. Bei Patienten mit einem Risiko auf akutes Nierenversagen sollten IVIg-Präparate mit der minimalen Infusionsgeschwindigkeit und praktikablen Dosis verabreicht werden.

Bei Nierenfunktionsstörungen ist das Absetzen von IVIg zu erwägen.

Berichte von eingeschränkter Nierenfunktion und akutem Nierenversagen liegen für viele zugelassene Immunglobuline vor, welche unterschiedliche sonstige Bestandteile wie Saccharose, Glucose und Maltose beinhalten. Jene Präparate, die Saccharose als Stabilisator enthalten, sind in einem unverhältnismäßig hohen Anteil dafür verantwortlich. Bei Risikopatienten kann die Anwendung von IVIg-Präparaten erwogen werden, die diese Hilfsstoffe nicht enthalten. VENBIG enthält Saccharose (siehe Abschnitt 2, „VENBIG enthält Natrium und Saccharose“).

Aseptische Meningitis (AMS)

Aseptische Meningitis wurde in Verbindung mit einer IVIg-Behandlung gemeldet.

Das Syndrom beginnt üblicherweise innerhalb weniger Stunden bis 2 Tagen nach der IVIg-Behandlung. Untersuchungen an Liquor cerebrospinalis sind häufig positiv für Pleozytose bis zu mehreren tausend Zellen pro mm^3, hauptsächlich Granulozyten, und erhöhte Proteinwerte bis zu mehreren hundert mg/dl.

Patienten, die solche Anzeichen und Symptome aufweisen, sollten gründlich neurologisch untersucht werden, einschließlich von CSF-Studien, um andere Ursachen einer Meningitis auszuschließen.

Das Absetzen der IVIg-Behandlung hat innerhalb einiger Tage zu Remission von AMS ohne Folgeschäden geführt.

Hämolytische Anämie

IVIg-Präparate können Blutgruppenantikörper enthalten, die als Hämolysine agieren und *In-vivo*-Coating von roten Blutkörperchen mit Immunglobulin induzieren können, was eine positive direkte Antiglobulinreaktion (Coombs-Test) und, in seltenen Fällen, Hämolyse verursacht. Aufgrund einer gesteigerten Sequestrierung der roten Blutkörperchen kann sich nach einer IVIg-Therapie hämolytische Anämie entwickeln. Patienten, die eine IVIg-Therapie erhalten, müssen auf klinische Anzeichen und Symptome von Hämolyse überwacht werden.

Neutropenie/Leukopenie

Nach einer Behandlung mit IVIg wurde über eine vorübergehende Senkung der Neutrophilenzahl und/oder Episoden von Neutropenie, die manchmal schwer sein können, berichtet. Dies tritt meist innerhalb von Stunden oder Tagen nach einer IVIg-Verabreichung ein und klingt innerhalb von 7 bis 14 Tagen spontan ab.

Transfusionsabhängige akute Lungeninsuffizienz (TRALI)

Bei Patienten, die IVIg erhalten, gab es einige Berichte über akutes, nicht kardial bedingtes Lungenödem, TRALI. TRALI ist durch schwere Hypoxie, Dyspnoe, Tachypnoe, Zyanose, Fieber und Hypotonie gekennzeichnet. Symptome von TRALI entwickeln sich typischerweise während oder innerhalb 6 Stunden nach einer Transfusion, oft innerhalb 1 bis 2 Stunden. Daher müssen Patienten, die IVIg erhalten, auf Nebenwirkungen auf die Lunge überwacht werden und die IVIg-Infusion muss sofort abgebrochen werden, sollten solche auftreten. TRALI ist ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand, der eine sofortige Intensivbehandlung erfordert.

Kinder und Jugendliche

Spezielle Maßnahmen oder Überwachung sind nicht notwendig.

Empfehlungen zur Dosierung

Dosierung

Dosierung und Behandlungsschema hängen von der Behandlungsanzeige ab. Die folgenden Dosierungsschemata dienen als Richtlinie.

Prävention von Hepatitis-B-Rezidiven nach Lebertransplantation aufgrund einer durch Hepatitis B ausgelösten Leberinsuffizienz.

Erwachsene

10.000 IE perioperativ am Tag der Transplantation;

dann 2.000-10.000 IE/Tag für 7 Tage,

und so viel wie nötig ist, um den Antikörperspiegel bei HBV-DNA-negativen Patienten über 100-150 IE/l und bei HBV-DNA-positiven Patienten über 500 IE/l zu halten.

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung sollte der Körperoberfläche angepasst werden, Grundlage dafür sind 10.000 IE/1,73 m².

Immunprophylaxe der Hepatitis B

- Hepatitis-B-Prävention im Falle einer zufälligen Exposition von nicht immunisierten Personen:
  Je nach Grad der Exposition mindestens 500 IE, sobald wie möglich nach der Exposition und vorzugsweise innerhalb von 24 - 72 Stunden.
- Immunprophylaxe der Hepatitis B bei Hämodialysepatienten:
  8-12 IE/kg bis maximal 500 IE alle 2 Monate, bis die Impfung wirksam geworden ist.
- Hepatitis-B-Prävention bei Neugeborenen mit Müttern, die Trägerinnen des Hepatitis-B-Virus sind (Anwendung bei der Geburt oder baldmöglichst nach der Geburt):
  30-100 IE/kg. Bis zur Serokonversion nach einer erfolgten Impfung kann eine wiederholte Verabreichung erforderlich sein, welche in der klinischen Praxis bevorzugt intramuskulär appliziert wird. Die Verabreichung von Hepatitis-B-Immunglobulin kann bis zur Serokonversion nach erfolgter Impfung wiederholt werden.

In all diesen Fällen wird eine Impfung gegen das Hepatitis-B-Virus dringend empfohlen. Die erste Dosis des Impfstoffes und das humane Hepatitis-B-Immunglobulin können am selben Tag, müssen jedoch an verschiedenen Körperstellen injiziert werden.

Bei Personen, die nach der Impfung keine Immunantwort gezeigt haben (keine messbaren Hepatitis-B-Antikörper) und für die eine dauerhafte Prävention notwendig ist, kann die Verabreichung von 500 IE bei Erwachsenen und 8 IE/kg bei Kindern alle 2 Monate in Erwägung gezogen werden. Ein Antikörpertiter von mindestens 10 mIE/ml wird als schützend angesehen.

Es sollten auch die in anderen offiziellen Richtlinien empfohlene Dosierung und die Dosierungspläne für Hepatitis-B-Immunglobulin vom Menschen für die intravenöse Anwendung berücksichtigt werden.