

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### VENBIG 50 IU/ml prašak i otopalo za otopinu za infuziju

Imunoglobulin protiv hepatitisa B, ljudski

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se Vašem liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti Vašeg liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je VENBIG i za što se koristi?
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati VENBIG?
3. Kako primjenjivati VENBIG?
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati VENBIG?
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je VENBIG i za što se koristi?

Ovaj lijek pripada farmakoterapijskoj skupini zvanj imunoserumi i imunoglobulini. VENBIG je otopina ljudskog imunoglobulina protiv hepatitisa B, (proteini koji djeluju kao protutijela) za intravensku primjenu i koristi se u sljedećim slučajevima:

- za spriječavanje povratka virusa hepatitisa B nakon transplantacije jetre zbog zatajenja jetre uzrokovane hepatitisom B u kombinaciji s antivirusnom terapijom.
- kako bi se dala odmah dostupna protutijela protiv virusa hepatitisa B za prevenciju hepatitisa B u sljedećim slučajevima:
  - u slučaju slučajne izloženosti osoba koje nisu cijepljene protiv hepatitisa B (uključujući osobe kod kojih cijepljenje nije potpuno ili je status nepoznat);
  - u bolesnika na hemodijalizi (bolesnici sa teškim zatajenjem bubrega koji trebaju pročišćavanje krvi pomoću umjetnog bubrega), sve dok učinak cijepljenja ne rezultira stvaranjem vlastitih protutijela;
  - u novorođenčadi čije su majke nositeljice virusa hepatitisa B;
  - u osoba koje nisu razvile imuni odgovor nakon cijepljenja (osobe kod kojih cijepljenje nije bilo djelotvorno) i kod kojih je nužna daljnja prevencija zbog kontinuiranog rizika od infekcije hepatitisom B.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati VENBIG?

##### Nemojte primjenjivati VENBIG

- Ako ste alergični na ljudski imunoglobulin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

- Ako imate protutijela protiv imunoglobulina A (IgA) u Vašoj krvi, jer primjena lijeka koji sadrži IgA može rezultirati ozbiljnom alergijskom reakcijom.

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se Vašem liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite VENBIG. Začepljenje krvnih žila (tromboza) povezuje se s primjenom normalnog intravenskog imunoglobulina (IVIg). Stoga liječnik treba biti vrlo oprezan pri primjeni ovog lijeka, ako imate bilo koji faktor rizika za razvoj tromboze. Moraju se redovito kontrolirati razine protutijela na virus hepatitisa B (anti-HBs) u krvi.

Neke se nuspojave mogu javiti češće:

- u slučaju velike brzine infuzije;
- ako imate nekontrolirane znakove neliječene infekcije (npr. vrućica) ili znakove dugotrajne upale;
- ako prvi puta primete normalni ljudski imunoglobulin;
- u rijetkim slučajevima, ako prelazite s jednog lijeka s normalnim ljudskim imunoglobulinom na drugi ili kada je prošlo dugo vremensko razdoblje od prethodne infuzije.
- **U određenim slučajevima imunoglobulini mogu uzrokovati infarkt srca, moždani udar, začepljenje pluća krvnim ugruškom (emboliju pluća) ili začepljenje vene krvnim ugruškom (duboku vensku trombozu), budući da povećavaju viskozitet krvi.**

Stoga će Vas liječnik posebno nadzirati u sljedećim slučajevima:

- ako ste prekomjerne tjelesne težine,
- ako ste uznapredovale životne dobi,
- ako bolujete od šećerne bolesti (dijabetesa),
- ako bolujete od visokog krvnog tlaka (hipertenzije),
- ako Vam je volumen krvi smanjen (hipovolemija),
- ako imate ili ste imali probleme s krvnim žilama (krvožilne bolesti),
- ako bolujete od povećane sklonosti stvaranja krvnih ugrušaka (nasljedni ili stečeni poremećaji zgrušavanja krvi),
- ako ste prethodno imali stvaranje ugrušaka,
- ako bolujete od bolesti koje dovode do povišene gustoće (viskoznosti) krvi,
- ako ste dulje vrijeme bili nepokretni (vezani uz krevet),
- ako imate ili ste imali tegoba s bubrezima ili ako uzimate lijekove koji mogu oštetiti Vaše bubrege (nefrotoksični lijekovi), jer su opisani slučajevi akutnog zatajenja bubrega. U slučaju oštećenja bubrega, Vaš liječnik će razmotriti prekid liječenja.
- **Možete biti alergični (preosjetljivi) na imunoglobuline (protutijela), a da to ni ne znate.**

To se može dogoditi čak i ako ste ranije primili ljudski normalni imunoglobulin i dobro ste ga podnijeli. To se naročito može dogoditi ako nemate imunoglobuline tipa A (IgA deficijencija sa anti-IgA protutijelima). U tim rijetkim slučajevima mogu se javiti alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti) kao što su iznenadni pad krvnog tlaka ili šok.

Osoba koja vam daje ovaj lijek mora se strogo pridržavati preporučene brzine infuzije opisane u poglavlju 3 „Kako primjenjivati VENBIG“; to je nužno jer određene teške nuspojave mogu biti povezane s brzinom infuzije. Osim toga, morate biti pod pažljivim nadzorom kako bi simptomi koji se mogu pojaviti tijekom infuzije bili na vrijeme uočeni.

U slučaju razvoja nuspojave, Vaš liječnik može odlučiti usporiti ili potpuno prekinuti infuziju. Vaš će liječnik također odlučiti o potrebnom liječenju, ovisno o vrsti i težini nuspojave.

VENBIG sadrži male količine IgA. Ako imate manjak imunoglobulina tipa IgA, postoji rizik da razvijete anti-IgA protutijela i anafilaktičku reakciju nakon primjene lijeka pripremljenog iz ljudske krvi ili plazme koji sadrži IgA.

Vaš liječnik mora procijeniti kolika je korist od primjene VENBIG-a u odnosu na mogući rizik razvoja reakcija preosjetljivosti.

Rijetko, ljudski imunoglobulin protiv hepatitisa B, može uzrokovati pad krvnog tlaka s anafilaktičkom reakcijom, čak i ako ste dobro podnosili prethodno liječenje imunoglobulinima.

Ako patite od oštećenja bubrega, Vaš liječnik mora razmotriti prekid terapije imunoglobulinima. Dok se slučajevi bubrežne disfunkcije i akutnog zatajenja bubrega povezuju s upotrebom mnogih odobrenih IVIg lijekova koji sadrže različite pomoćne tvari kao što su saharoza, glukoza i maltoza, nesrazmjerni udio ukupnog broja činili su oni koji sadrže saharozu kao stabilizator. Kod bolesnika kod kojih postoji rizik od akutnog zatajenja bubrega ili tromboembolijskih nuspojava, intravenske imunoglobuline treba primjenjivati najmanjom brzinom infuzije te u odgovarajućoj dozi.

Nakon primanja imunoglobulina, može se pojaviti akutna ozljeda pluća izazvana transfuzijom (TRALI). Ukoliko primijetite nedostatak zraka i morate ubrzano disati tijekom ili unutar nekoliko sati nakon infuzije, odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru jer ovi simptomi mogu zahtijevati hitno liječenje.

Sumnja na alergijsku ili anafilaktičku reakciju zahtijeva trenutni prekid primjene lijeka. U slučaju šoka potrebno je primijeniti uobičajene postupke za liječenje šoka.

Molimo Vas da obavijestite liječnika ako se neko od gore navedenih stanja odnosi na Vas, Vaš liječnik će u tom slučaju biti posebno oprezan u propisivanju i primjeni VENBIG-a.

#### Učinci na krvne pretrage

VENBIG može utjecati na rezultate nekih krvnih pretraga zbog privremenog porasta različitih pasivno prenesenih protutijela u Vašoj krvi nakon infuzije imunoglobulina; taj porast protutijela može dovesti do lažnih rezultata krvnih pretraga. Pasivni prijenos protutijela na antigene eritrocita, npr. A, B, D (koji određuju krvnu grupu) može interferirati s nekim serološkim pretragama za protutijela na eritrocite, npr. antiglobulinskim testom (Coombsov test).

#### Sigurnost od prijenosa uzročnika virusnih bolesti

Kada se lijekovi pripremaju iz ljudske krvi ili plazme, potrebno je poduzeti određene mjere kako bi se spriječio prijenos infekcija na bolesnika. Te mjere uključuju:

- pažljiv odabir davatelja krvi i plazme čime se nastoji osigurati isključivanje nositelja infekcije;
- ispitivanje svake donacije i pula plazme kako bi se potvrdilo da nema infektivnih tvari i/ili virusa;
- uključivanje koraka za inaktivaciju ili uklanjanje virusa u postupak proizvodnje.

Usprkos ovim mjerama, kod primjene lijekova pripremljenih od ljudske krvi ili plazme, ne može se potpuno isključiti mogućnost prenošenja infekcija. To se također odnosi na nepoznate, nove viruse ili druge vrste infekcija.

Poduzete mjere smatraju se učinkovitima protiv virusa s ovojnicom kao što su virus ljudske imunodeficijencije (HIV), virus hepatitisa B (HBV), virus hepatitisa C (HCV) te protiv virusa hepatitisa A bez ovojnice (HAV).

Iste te mjere su ograničeno djelotvorne protiv virusa bez ovojnice poput parvovirusa B19. Ipak, primjena imunoglobulina nije povezana s infekcijom virusom hepatitisa A ili infekcijom parvovirusom B19, vjerojatno iz razloga što protutijela protiv ovih infekcija koja se nalaze u lijeku pružaju zaštitu.

Posebno se preporučuje da se svaki put kada primite VENBIG zabilježi naziv i serijski broj lijeka kako bi se osigurala evidencija o primijenjenim serijama.

## **Djeca**

Nisu potrebne posebne mjere ili nadzor.

## **Drugi lijekovi i VENBIG**

Obavijestite Vašeg liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ljudski imunoglobulin protiv hepatitisa B za intravensku primjenu se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### Učinci na živa oslabljena virusna cjepiva

VENBIG može utjecati na razvoj imunološkog odgovora na živa oslabljena virusna cjepiva poput cjepiva protiv rubele, zaušnjaka, ospica i vodenih kozica. Primjena imunoglobulina može ometati učinkovitost ovih cjepiva tijekom razdoblja do 3 mjeseca. Mora proći barem tri mjeseca od primjene imunoglobulina do cijepjenja živim oslabljenim virusnim cjepivom.

Ljudski Imunoglobulin protiv hepatitisa B, mora se primijeniti tri do četiri tjedna nakon cijepjenja živim oslabljenim cjepivom; u slučaju da je primjena ljudskog imunoglobulina protiv hepatitisa B neophodna unutar tri do četiri tjedna nakon cijepjenja, potrebno je provesti ponovno cijepjenje tri mjeseca nakon primjene ljudskog imunoglobulina protiv hepatitisa B.

### Diuretici Henleove petlje (lijekovi koji potiču izlučivanje mokraće)

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu VENBIG-a s diureticima Henleove petlje

## **Trudnoća, dojenje i plodnost**

- Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Vaš liječnik će odlučiti smijete li primati lijek VENBIG za vrijeme trudnoće ili dojenja.
- Nisu provedene kliničke studije o primjeni VENBIG-a kod trudnica. Pokazalo se da lijekovi koji sadrže imunoglobulin, a primjenjuju se u venu, prolaze posteljicu, najviše tijekom trećeg tromjesečja. Međutim, lijekovi koji sadrže protutijela godinama se koriste kod trudnica i pokazalo se da nema štetnih učinaka na tijek trudnoće, plod ili novorođenče.
- Ako dojite i primate VENBIG, protutijela iz ovog lijeka mogu prijeći u majčino mlijeko. Zbog toga Vaše dijete može biti zaštićeno od određenih infekcija.
- Kliničko iskustvo s imunoglobulinima upućuje da ne treba očekivati štetne učinke na plodnost.

## **Upravljanje vozilima i strojevima**

VENBIG ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako primijetite nuspojave za vrijeme liječenja, morate pričekati da se one povuku prije upravljanja vozilom ili rada sa strojevima.

### **VENBIG sadrži natrij i saharozu.**

Ovaj lijek sadrži do 39 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) po bočici s 10 ml lijeka i do 175,5 mg natrija po bočici s 45 ml lijeka. To odgovara 1.9%, odnosno 8.7% maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži do 92 mg saharoze (91,9 mg/ml) po mililitru. O tome treba voditi računa kod bolesnika koji imaju rizik od akutnog zatajenja bubrega.

### **3. Kako primjenjivati VENBIG?**

VENBIG se primjenjuje isključivo u bolnicama ili drugim zdravstvenim ustanovama od strane liječnika ili zdravstvenog radnika.

Doziranje i režim liječenja ovisi o bolesti za koju se primjenjuje; Vaš liječnik će odrediti dozu i liječenje prikladno za Vas.

U početku infuzije primat ćete VENBIG manjom brzinom. Ako ju dobro podnosite, liječnik može postupno povećati brzinu infuzije.

Za daljnje upute pogledajte odlomak „*Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima*“.

### **Ako primite više VENBIG-a nego što ste trebali**

Posljedice predoziranja nisu poznate.

Ako primite više IVIg nego što ste trebali, može doći do preopterećenja bjelančevinama iz lijeka i krv može postati pregusta (hiperviskozna). To je pogotovo moguće ako ste bolesnik pod rizikom, posebice ako ste starije životne dobi ili imate oštećenje funkcije srca ili bubrega.

Ako imate bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se Vašem liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće pojaviti kod svakoga.

**Ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava, odmah obavijestite Vašeg liječnika ili se javite u najbližu bolnicu:**

- Alergijske reakcije (preosjetljivost). Ove nuspojave se u nekim slučajevima mogu razviti u naglu (akutnu) alergijsku reakciju (anafilaktički šok), na primjer: svrbež, kožne reakcije, oticanje lica, usana, jezika ili grla, otežano gutanje, otežano disanje, nesvjestica.
- Akutno zatajenje bubrega: na primjer smanjenje ili izostanak mokrenja, zadržavanje tekućine, nedostatak zraka.

Sljedeće nuspojave mogu se javiti nakon intravenske primjene normalnih ljudskih imunoglobulina (nabrojane s padajućom učestalošću):

- zimica, glavobolja, omaglica, vrućica, povraćanje, alergijske reakcije, mučnina, artralgija (bolovi u zglobovima), niski krvni tlak i umjerena bol u donjem dijelu leđa;
- izolirani slučajevi privremenog smanjena broja crvenih krvnih zrnaca (reverzibilne hemolitičke reakcije/hemoliza), naročito u bolesnika s krvnim grupama A, B i AB te (rijetko) hemolitička anemija koja zahtijeva transfuziju;
- prijavljeni su rijetki slučajevi iznenadnog pada krvnog tlaka, a u izoliranim slučajevima reakcije preosjetljivosti (anafilaktički šok), čak i kada bolesnik nije pokazao preosjetljivost u prethodnim primjenama;
- zabilježeni su rijetki slučajevi prolazne kožne reakcije;
- prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi tromboembolijske reakcije (stvaranje krvnih ugrušaka) koja može uzrokovati srčani udar, moždani udar, začepljenje plućnih arterija (plućna embolija) i duboku vensku trombozu;
- slučajevi prolaznog, ne zaraznog meningitisa (reverzibilni aseptički meningitis);
- slučajevi povećane razine serumskog kreatinina i/ili pojavu akutnog zatajenja bubrega;
- slučajevi akutnog oštećenja pluća povezanog s transfuzijom (TRALI).

Sljedeće nuspojave zabilježene su nakon primjene VENBIG-a, tijekom primjene lijeka na tržištu (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- Glavobolja
- Ubrzan rad srca (tahikardija)
- Pad krvnog tlaka (hipotenzija)
- Mučnina
- Povraćanje
- Reakcije na koži, crvenilo (eritem), svrbež
- Bol u zglobovima (artralgija)
- Vrućica
- Malaksalost (opće loše osjećanje)
- Zimica

Za informacije o sigurnosti od prijenosa uzročnika virusnih bolesti pogledajte dio 2.

### **Dodatne nuspojave u djece**

Ne postoje specifični podaci za pedijatrijsku populaciju.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti Vašeg liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati VENBIG?**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju i naljepnici iza oznake „EXP“.

Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ne zamrzavati.

VENBIG se mora upotrijebiti odmah nakon pripreme za primjenu s otapalom.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je otopina mutna, sadrži talog ili je promijenila boju (vidi “*Kako VENBIG izgleda i sadržaj pakiranja*” na dijelu 6).

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte Vašeg ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što VENBIG sadrži?

Djelatna tvar je imunoglobulin protiv hepatitisa B, ljudski.

	<b>VENBIG 500 IU</b>	<b>VENBIG 2 500 IU</b>
Ljudski proteini	50 g/l	50 g/l
od čega ljudskih imunoglobulina (IgG) najmanje	95%	95%
protutijela na HBs antigen (anti - HBs) ne manje od	500 IU/bočici	2 500 IU/bočici
protutijela na HBs antigen (anti – HBs) nakon pripreme za primjenu s otapalom ne manje od	50 IU/ml	50 IU/ml

IgG (tip G imunoglobulini) podgrupe su zastupljene kako slijedi:

IgG<sub>1</sub> 26,0 – 40,0 mg/ml

IgG<sub>2</sub> 13,0 – 25,0 mg/ml

IgG<sub>3</sub> 1,20 – 2,50 mg/ml

IgG<sub>4</sub> 0,15 – 0,50 mg/ml

Maksimalni sadržaj IgA 0,05 mg/ml

Ovaj lijek je proizveden iz plazme ljudskih davatelja.

Drugi sastojci su saharoza, natrijev klorid i voda za injekcije.

Bočica s praškom sadrži ljudski imunoglobulin protiv hepatitisa B, saharozu i natrijev klorid.

Bočica s otapalom sadrži natrijev klorid i vodu za injekcije.

### Kako VENBIG izgleda i sadržaj pakiranja?

Pakiranje VENBIG-a sadrži bočicu s praškom i bočicu s otapalom koji se koriste za pripremu otopine za primjenu infuzijom.

Prašak je bijeli do blijedo žuti, ili čvrsta drobiva masa.

Otapalo je bistra, bezbojna tekućina bez stranih čestica.

Nakon pripreme za primjenu, lijek je bistra ili blago opalescentna, bezbojna ili blijedo žuta tekućina.

Prije primjene pripremljenu otopinu potrebno je vizualno pregledati da se provjeri sadrži li krute čestice i da li je promijenila boju. Nemojte koristiti otopine koje su mutne ili sadrže talog.

VENBIG 50 IU/ml prašak i otapalo za otopinu za infuziju

Bočica s 500 IU praška + bočica s 10 ml otapala + set za rekonstituciju i primjenu (1 štrcaljka s iglom + 1 igla za primjenu).

Bočica s 2500 IU praška + bočica s 45 ml otapala + set za rekonstituciju i primjenu (dvostruka igla, plastična cijev s prozirnou komorou za ispuštanje, zračni filter, regulator protoka, igla za perforaciju, igla za infuziju)

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

#### **Nositelj odobrenja:**

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

#### **Proizvođač:**

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

#### **Predstavnik nositelja odobrenja za Republiku Hrvatsku**

Jasika d.o.o.

Dolenica 55

10 250 Zagreb-Lučko

Tel: 016542390

#### **Način i mjesto izdavanja lijeka**

Lijek se izdaje na recept, u ljekarni.

**Ova uputa je posljednji put revidirana 04. siječnja 2021.**

---

**Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:**

#### **Upute za pravilnu primjenu**

Prije primjene Venbig mora poprimiti sobnu temperaturu ili temperaturu tijela.

Potpuna rekonstitucija mora biti obavljena unutar 30 minuta.

VENBIG se mora primijeniti intravenski, početnom brzinom od 0,46 – 0,92 ml/kg/h (npr. za bolesnika od 65 kg 10-20 kapi u minuti) tijekom 20-30 minuta. U slučaju nuspojave, treba ili smanjiti brzinu primjene ili zaustaviti infuziju. Ako se dobro podnosi, brzina primjene preostalog dijela infuzije se postupno može povećati do maksimalno 1,85 ml/kg/h (npr., za bolesnika od 65 kg 40 kapi u minuti).



Rekonstitucija praška s otapalom u bočici s 500 IU:

1. uklonite zaštitne kapice s bočica s praškom i otapalom;
2. alkoholom očistite površinu čepa obiju bočica;
3. navucite otapalo u štrcaljku;
4. ubrizgajte otapalo istom štrcaljkom u bočicu koja sadrži liofiliziranu tvar;
5. nježno protresite bočicu do potpunog otapanja praška;
6. ne snažno tresti, treba izbjegavati stvaranje pjene;
7. navucite tako priređenu otopinu u štrcaljku;
8. promijenite iglu i primijenite u obliku infuzije.

Rekonstitucija praška s otapalom u bočici s 2500 IU:

1. uklonite zaštitne kapice s bočica s praškom i otapalom;
2. alkoholom očistite površinu čepa obiju bočica;
3. manju iglu od dvostruke igle uvedite u bočicu s otapalom;
4. uklonite kapicu igle s druge strane dvostruke igle, vodeći računa da ne dodirujete drugu iglu;
5. okrenite bočicu s otapalom i dvostrukom iglom, a drugu iglu uvedite u bočicu s praškom; tijekom probijanja čepa bočice s praškom vrh igle u bočici s otapalom treba biti u kontaktu s tekućinom, a ne sa zrakom;
6. nježno tresite na sobnoj temperaturi do potpunog otapanja praška;
7. ne snažno tresti, treba izbjegavati stvaranje pjene;
8. uklonite bočicu s otapalom i dvostrukom iglom;
9. primijenite u obliku intravenske infuzije koristeći set za infuziju.

Pripremljenu otopinu potrebno je prije primjene vizualno pregledati da se provjeri sadrži li krute čestice i da li je promijenila boju.

Nakon rekonstitucije lijek je bistra ili blago opalescentna, bezbojna ili blijedo žuta tekućina. Otopine koje su zamućene ili imaju talog ne smiju se primijeniti.

VENBIG se mora upotrijebiti odmah nakon rekonstitucije s otapalom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **Posebne mjere opreza**

Određene teške nuspojave na lijek mogu biti uzrokovane brzinom infuzije.

Potencijalne komplikacije često se mogu izbjeći ako se osigura da bolesnici:

- nisu osjetljivi na normalni ljudski imunoglobulin početnim sporim injiciranjem lijeka (0.46-0.92 ml/kg/h);
- budu pod pažljivim praćenjem kako bi se uočila pojava svih simptoma tijekom infuzije. Radi otkrivanja potencijalno štetnih znakova potrebno je tijekom prve infuzije i tijekom prvih sat vremena nakon prve infuzije u bolnici, osobito pažljivo nadzirati bolesnike koji nikad nisu primili ljudski normalni imunoglobulin, bolesnike koji su prešli s drugog IVIg lijeka ili kada je prošao duži interval od prethodne infuzije. Sve druge bolesnike nužno je nadzirati tijekom najmanje 20 minuta nakon primjene.

U svih bolesnika, primjena IVIg zahtijeva:

- odgovarajuću hidrataciju prije započinjanja infuzije IVIg;
- praćenje izlučivanja urina;
- praćenje razine kreatinina u serumu;

- izbjegavanje istodobne primjene diuretika Henleove petlje.

U slučaju nuspojave, treba ili smanjiti brzinu primjene ili zaustaviti infuziju.

Potrebno liječenje ovisi o prirodi i ozbiljnosti nuspojava.

U slučaju šoka, potrebno je provesti standardno medicinsko liječenje šoka.

#### Infuzijska reakcija

Određene teške nuspojave (npr. glavobolja, navala crvenila, zimica, mialgija, piskanje, tahikardija, bol u donjem dijelu leđa, mučnina i hipotenzija) mogu biti povezane s brzinom infuzije. Mora se strogo pridržavati preporučene brzine infuzije. Bolesnike se mora pomno nadzirati i pažljivo promatrati kako bi se uočili svi simptomi koji se pojave tijekom infuzije.

Nuspojave se mogu pojaviti češće:

- u slučaju prevelike brzine infuzije;
- u bolesnika s hipo- ili agamaglobulinemijom s ili bez nedostatka IgA.

#### Preosjetljivost

Prave reakcije preosjetljivosti su rijetke.

VENBIG sadrži malu količinu IgA. Pojedinci kojima nedostaje IgA mogu razviti IgA antitijela i mogu doživjeti anafilaktičke reakcije nakon primjene lijekova pripremljenih iz ljudske krvi ili plazme koji sadrže IgA. Liječnik stoga mora razmotriti korist liječenja VENBIG-om u odnosu na potencijalni rizik od razvoja reakcije preosjetljivosti.

Rijetko, ljudski imunoglobulin protiv hepatitisa B, može izazvati pad krvnog tlaka s anafilaktičkom reakcijom, čak i kod bolesnika koji su dobro podnosili prethodno liječenje imunoglobulinom.

U slučaju pojave oštećenja bubrega, mora se razmotriti prekid primjene intravenskog imunoglobulina (IVIg). Bolesnici moraju biti obavješteni o prvim znacima reakcije preosjetljivosti poput urtikarije, opće urtikarije, stezanja u prsnoj koži, piskanja, hipotenzije i anafilakse. Potrebno liječenje ovisi o prirodi i ozbiljnosti nuspojava.

Sumnja na alergijsku ili anafilaktičku reakciju zahtijeva trenutni prekid primjene lijeka. U slučaju šoka, potrebno je primijeniti uobičajene postupke za liječenje šoka.

#### Interferiranje sa serološkim pretragama

Nakon primjene imunoglobulina, prolazni porast različitih pasivno prenesenih protutijela u krvi bolesnika može rezultirati lažno pozitivnim rezultatima seroloških pretraga.

Pasivan prijenos protutijela na antigene eritrocita, npr. A, B, D može interferirati s nekim serološkim testovima za protutijela na crvene stanice, npr. s antiglobulinskim testom (Coombsov test).

#### Prijenos infektivnih agensa

Standardne mjere za sprječavanje infekcija koje nastaju kao rezultat primjene lijekova proizvedenih iz ljudske krvi ili plazme uključuju selekciju davatelja, ispitivanje svake pojedinačne donacije i pula plazme na specifične markere infekcije kao i provedbu učinkovitih mjera za inaktiviranje/odstranjivanje virusa tijekom proizvodnje.

Usprkos ovim mjerama, kod primjene lijekova pripremljenih od ljudske krvi ili plazme ne može se potpuno isključiti mogućnost prenošenja infektivnih agensa. To se također odnosi na nepoznate, nove viruse kao i na ostale patogene.

Mjere koje se trenutno provode smatraju se učinkovitima protiv virusa s ovojnicom poput virusa humane imunodeficijencije (HIV), virusa hepatitisa B (HBV), virusa hepatitisa C (HCV) te virusa bez ovojnice poput virusa hepatitisa A (HAV).

Iste te mjere pokazuju određena ograničenja u učinkovitosti protiv virusa bez ovojnice poput parvovirusa B19.

Klinička iskustva međutim govore o izostanku prijenosa virusa hepatitisa A ili parvovirusa B19 imunoglobulinima, štoviše, pretpostavlja se da sadržaj protutijela značajno doprinosi sigurnosti od prijenosa uzročnika virusnih bolesti.

Posebno se preporučuje da se svaki puta nakon što se VENBIG primijeni nekom bolesniku zabilježi naziv i serijski broj lijeka kako bi se osigurala evidencija o primijenjenim serijama lijeka određenim bolesnicima.

#### Važne informacije o nekim sastojcima VENBIG-a

Ovaj lijek sadrži do 39 mg natrija po bočici s 10 ml lijeka i do 175,5 mg natrija po bočici s 45 ml lijeka, što odgovara 1.9%, odnosno 8.7% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži do 92 mg saharoze (91.9 mg/ml) po ml. O tome treba voditi računa u bolesnika sa rizikom od akutnog zatajenja bubrega.

*Sljedeće nuspojave povezane su s primjenom normalnog ljudskog imunoglobulina za intravensku primjenu (IVIg):*

#### Tromboembolija

Postoje klinički dokazi o povezanosti primjene IVIg i tromboembolijskih događaja, kao što su infarkt miokarda, cerebrovaskularni događaj (uključujući moždani udar), plućna embolija i duboka venska tromboza, za koje se pretpostavlja da su povezane s relativnim povećanjem viskoznosti krvi kroz veliki priljev imunoglobulina u rizičnih bolesnika. Oprez je potreban kod propisivanja i primjene IVIg u pretilih bolesnika i u bolesnika s postojećim faktorima rizika od trombotskih događaja (kao što su poodmakla dob, hipertenzija, diabetes mellitus i krvožilne bolesti ili trombotske epizode u anamnezi, bolesnici sa stečenim ili nasljednim poremećajima zgrušavanja krvi, bolesnici koji su duže vrijeme bili nepokretni, bolesnici s ozbiljnom hipovolemijom, bolesnici s bolestima koje povećavaju viskoznost krvi).

U bolesnika s rizikom od tromboembolijskih nuspojava potrebno je primijeniti IVIg lijekove pri najmanjoj mogućoj brzini infuzije i dozi.

#### Akutno zatajenje bubrega

Slučajevi akutnog zatajenja bubrega prijavljeni su u bolesnika koji su primali IVIg. U većini su slučajeva identificirani faktori rizika, kao što su postojeća insuficijencija bubrega, diabetes mellitus, hipovolemija, prekomjerna tjelesna težina, istodobna primjena nefrotoksičnih lijekova ili dob preko 65 godina.

Prije infuzije IVIg i ponovno u odgovarajućim intervalima potrebno je ocijeniti parametre bubrega, osobito u bolesnika za koje je ocijenjeno da imaju potencijalno povećani rizik za razvoj akutnog zatajenja bubrega. U bolesnika s rizikom od akutnog zatajenja bubrega, IVIg lijekove potrebno je primijeniti najmanjom brzinom infuzije i u najmanjoj primjenjivoj dozi. U slučaju oštećenja bubrega, potrebno je razmotriti prekid terapije IVIg-a.

Iako su izvješća o bubrežnoj disfunkciji i akutnom zatajenju bubrega povezana s uporabom mnogih odobrenih IVIg lijekova koji sadrže različite pomoćne tvari poput saharoze, glukoze i maltoze, oni koji sadrže saharozu kao stabilizator odgovorni su za nesrazmjerni udio u

ukupnom broju.

U bolesnika s rizikom, može se razmotriti primjena IVIg lijekova koji ne sadrže te pomoćne tvari. VENBIG sadrži saharozu (vidjeti dio 2).

### Sindrom aseptičnog meningitisa (AMS)

Prijavljena je povezanost pojave sindroma aseptičnog meningitisa s liječenjem IVIg.

Sindrom obično započinje unutar nekoliko sati do 2 dana nakon liječenja IVIg. Ispitivanja cerebrospinalne tekućine često su pozitivna s pleocitozom do nekoliko tisuća stanica po mm<sup>3</sup>, uglavnom iz granulocitnih serija te s povišenim razinama proteina do nekoliko stotina mg/dl.

U bolesnika koji pokazuju takve znakove i simptome potrebno je napraviti temeljiti neurološki pregled, uključujući analizu cerebrospinalnog likvora (Cerebrospinal fluid - CSF) kako bi se isključili drugi uzroci meningitisa.

Prekid IVIg liječenja rezultirao je remisijom AMS-a unutar nekoliko dana bez posljedica.

### Hemolitička anemija

IVIg lijekovi mogu sadržavati protutijela na antigene krvnih grupa koja mogu djelovati kao hemolizini i inducirati *in vivo* oblaganje crvenih krvnih stanica imunoglobulinima, uzrokujući pozitivnu direktnu antiglobulinsku reakciju (Coombsov test) te rijetko hemolizu. Nakon liječenja IVIg može se razviti hemolitička anemija zbog pojačane sekvestracije crvenih krvnih stanica (RBC). Primatelje IVIg-a nužno je nadzirati kako bi se uočili klinički znakovi i simptomi hemolize.

### Neutropenija/leukopenija

Prolazno smanjenje broja neutrofila i/ili epizode neutropenije, ponekad teške, prijavljene su nakon liječenja IVIg-om. Obično se javljaju unutar nekoliko sati ili dana nakon primjene IVIg-a i spontano nestaju unutar 7 do 14 dana.

### Akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom (engl. *transfusion related acute lung injury, TRALI*)

Postoje izvještaji o akutnom nekardiogenom plućnom edemu (TRALI) u bolesnika liječenih IVIg-om. TRALI je obilježen teškom hipoksijom, dispnejom, tahipnejom, cijanozom, vrućicom i hipotenzijom. Simptomi TRALI tipično nastaju tijekom ili unutar 6 sati nakon transfuzije, često unutar 1-2 sata. Stoga se primatelji infuzije IVIg moraju nadzirati radi uočavanja plućnih nuspojava, a u slučaju njihove pojave infuzija IVIg se mora odmah prekinuti.

TRALI je stanje potencijalno opasno po život koje zahtijeva hitno zbrinjavanje u jedinici intenzivnog liječenja.

### Pedijatrijska populacija

Nisu potrebne posebne mjere ili nadzor.

## **Doziranje**

### Doziranje

Primijenjena doza i način doziranja ovise o indikaciji. Sljedeći režimi doziranja navode se kao smjernice.

### ***Prevenција povrata virusa B nakon transplantacije jetre zbog zatajenja jetre uzrokovanog virusom hepatitis B***

Odrasli:

10 000 IU na dan transplantacije, perioperativno;

zatim 2 000 - 10 000 IU dnevno tijekom 7 dana,

i po potrebi doza koja je potrebna za održavanje razine protutijela iznad 100-150 IU/l kod HBV-DNK negativnih bolesnika te iznad 500 IU/l kod HBV-DNK pozitivnih bolesnika.

*Pedijatrijska populacija:*

Doziranje se mora prilagoditi površini tijela, temeljeno na odnosu 10.000 IU/1,73 m<sup>2</sup>.

### ***Imunopofilaksa hepatitisa B***

- Prevenција hepatitisa B u slučaju iznenadne izloženosti osoba koje nisu cijepljene: najmanje 500 IU, ovisno o jačini izloženosti, i to što je prije moguće nakon izlaganja, poželjno unutar 24 – 72 sata.
- Imunopofilaksa hepatitisa B kod bolesnika na hemodijalizi: 8-12 IU/kg, maksimalno 500 IU, svaka 2 mjeseca do serokonverzije nakon cijepljenja.
- Prevenција hepatitisa B kod novorođenčadi čije su majke nositelji virusa hepatitisa B, pri rođenju ili što je prije moguće nakon rođenja: 30-100 IU/kg. U kliničkoj praksi preferira se intramuskularni put primjene u slučajevima kada je nužna ponovna primjena kako bi se postigla serokonverzija nakon cijepljenja. Primjena imunoglobulina protiv hepatitisa B može se ponavljati do serokonverzije nakon cijepljenja.

U svim ovim slučajevima, neizostavno se preporučuje cijepljenje protiv virusa hepatitisa B. Prva doza cjepiva može se dati isti dan kada i imunoglobulin protiv hepatitisa B, ljudski, samo na drugom mjestu primjene.

Kod osoba koje nisu pokazale imunološki odgovor (protutijela hepatitisa B nisu mjerljiva) nakon cijepljenja i kod kojih je nužna kontinuirana prevencija, može se razmotriti primjena 500 IU odraslima i 8 IU/kg djeci svaka 2 mjeseca; smatra se da je minimalni titar zaštitnih protutijela 10 mIU/ml.

Treba voditi računa o dozama i režimu doziranja za imunoglobulin protiv hepatitisa B, ljudski, za intravensku primjenu preporučenim u ostalim službenim smjernicama.