6.2 Incompatibilidades
Inmunoglobulina de la hepatitis B humana para uso intravenoso no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Vida útil: 3 años.
VENBIG debe utilizarse inmediatamente después de la reconstitución con el solvente.

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento
- No almacenar por encima de 25°C.
- Almacenar en el paquete original.
- No congelar.

6.5 La naturaleza y contenidos del envase
VENBIG, vial de 500IU
- **Vial de polvo:** El vial de vidrio incoloro, Tipo I, con tapón de elastómero perforable, sobre sello de aluminio y tapa de plástico flip-off, con polvo correspondiente a 500 IU de sustancia activa.
- **Vial solvente:** El vial de vidrio neutro, Tipo I, con tapón de elastómero perforable y sobre sello de aluminio y el tapón de plástico flip-off, con 45 ml de solvente.

Conjunto para reconstitución y administración constituido por una jeringa de 10 ml con aguja para reconstituir el polvo con el solvente y otra aguja para reemplazar el primero para la administración al paciente.

VENBIG vial de 2500 IU
- **Vial de polvo:** El vial de vidrio incoloro, Tipo I, con tapón de elastómero perforable y sobre sello de aluminio y tapa de plástico flip-off, con polvo correspondiente a 2500 IU de sustancia activa.
- **Vial solvente:** Vial de vidrio neutro, Tipo I, con tapón de elastómero perforable y sobre sello de aluminio y el tapón de plástico flip-off, con 45 ml de solvente.

Conjunto para la reconstitución y administración; aguja doble, conjunto estéril para la infusión se compone de: un tubo de plástico con una cámara de goteo transparente, filtro de aire, regulador de flujo, aguja de perforación, aguja de infusión y un dispositivo de soporte para vials de plástico.

6.6 Instrucciones para uso y manipulación y eliminación
El producto debe estar a temperatura ambiente o corporal antes de su uso.
La reconstitución total debe obtenerse dentro de los 30 minutos.

Reconstitución de la solución, vial de 500 IU:
1. extraer el solvente en la jeringa de inyección;
2. inyectar el solvente con la misma jeringa en el vial que contiene la sustancia liofilizada;
3. agitar suavemente hasta que esté completamente solubilizado;
4. extraer la solución así obtenida en la jeringa;
5. cambiar la aguja y hacer infusión en el paciente.

Reconstitución de la solución, vial de 2500 IU:
1. quitar los tapones de sobre sello de detención de protección de los viales de polvo y solvente;
2. limpiar las superficies del tapón de los dos vials con alcohol;
3. insertar la aguja más pequeña de la aguja doble en el vial de solvente;
4. quitar la capucha de la aguja en el otro lado de la aguja doble; teniendo cuidado de no tocar la segunda aguja;
5. volver hacia arriba el vial solvente con la aguja doble e insertar la segunda aguja en el vial de polvo; durante la perforación del tapón del vial que contiene el polvo, la parte superior de la aguja en el vial de solvente debe estar en contacto con el líquido y no con el aire;
6. agite suavemente a temperatura ambiente hasta que esté completamente solubilizado;
7. eliminar el vial de solvente con la aguja doble;
8. aplicar el sistema de infusión e infundir por vía intravenosa.

La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente.
Después de la reconstitución, el producto es claro o ligeramente opalescente, incoloro o líquido amarillo pálido.
No utilice soluciones que estén turbias o tengan depósitos.
Los productos reconstituidos deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración.
Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE MERCADO

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

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **VENBIG 500 IU/ 10mL Kedrion S.P.A.**
  Reg. San. No.: INVIMA 208M-0008911
- **VENBIG 2500 U.I. 50 mL Kedrion S.P.A.**
  Reg. San. No.: INVIMA 2008M-0008519

KEDRION
BIOPHARMA
KEEP LIFE *FLOWING*
www.kedrion.com - info@kedrion.com

KEDRION
BIOPHARMA

VENBIG



1 NOMBRE DEL MEDICAMENTO

- **VENBIG 50 I.U./ ml**
  Vial con polvo **500 I.U.** + Vial con solvente 10 ml + equipo de infusión
- **VENBIG 50 I.U./10 ml**
  Vial con polvo **2500 I.U.** + Vial con solvente 45 ml + equipo de infusión

Ficha Técnica

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Inmunoglobulina hepatitis B humana.

	VENBIG 500 IU	VENBIG 2500 IU
Proteínas humanas	50 g/l	50 g/l
del cual la inmunoglobulina humana por lo menos a	95%	95%
anticuerpos a antígeno HBs (anti-HBs) no inferior a	500 IU/vial	2500 IU/vial
anticuerpos a antígeno HBs (anti-HBs) después de la reconstitución con el solvente no inferior a	50 IU/ml	50 IU/ml

Sub-clases IgG:
- 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
- Contenido máximo de IgA 0.05 mg/ml
- Contenido de sodio: 3.565 mg/ml (0.155 mmoles/ml)
- Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y solvente para solución para infusión. El producto es un polvo blanco o ligeramente amarillo, o una masa sólida desmenuzable.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Prevención de recurrencia del virus de hepatitis B después del trasplante de hígado para la insuficiencia hepática del virus de la hepatitis B, en combinación con la terapia antiviral.
- Inmunoprofilaxis de la hepatitis B.
- En caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados (incluyendo personas cuya vacuna es incompleta o cuyo status es desconocido)
- En pacientes sometidos a hemodiálisis, hasta que la vacuna se ha vuelto efectiva.
- En el recién nacido de una madre-portadora del virus de la hepatitis B.
- En los pacientes que no mostraron una respuesta inmune (sin anticuerpos medibles de hepatitis B) después de la vacuna y para quienes una prevención continua es necesaria debido al riesgo continuo de estar infectado con hepatitis B.

4.2 Posología y método de administración

Posología: Prevención de re-infección de hepatitis B después del trasplante de hígado para insuficiencia hepática inducida de hepatitis B.

En adultos: 10.000 IU el día del trasplante, peri-operatorio;
Luego 2.000 - 10.000 IU/día por 7 días, y si es necesario mantener los niveles de anticuerpos por encima de 100-150 IU/l en HBV-DNA pacientes negativos y por encima de 500 IU/l en pacientes positivos HBV-DNA.

En niños: La posología debe ser ajustada de acuerdo al área de la superficie corporal, sobre la base de 10.000 IU/1.73 m2

Inmunoprofilaxis de la hepatitis B

- **Prevención de hepatitis B en caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados:** Por lo menos 500 IU, dependiendo de la intensidad de la exposición, tan pronto como sea posible después de la exposición, y preferentemente dentro de 24-72 horas.
- **Inmunoprofilaxis de la hepatitis B en pacientes en hemodiálisis:** 8-12 IU/kg con un máximo de 500 IU, cada 2 meses hasta seroconversión después de la vacuna.
- **Prevención de la hepatitis B en el recién nacido, de una madre-portadora del virus de la hepatitis B, al nacer o tan pronto como sea posible después del nacimiento:** 30-100 IU/kg. En la práctica clínica de la vía intramuscular es preferible cada vez que se requiera administración repetida lograr la seroconversión después de la vacuna.

En todas estas situaciones, la vacuna contra el virus de la hepatitis B es altamente recomendable. La primera dosis de vacuna se puede inyectar el mismo día que la inmunoglobulina de la hepatitis B humana, sin embargo, en sitios diferentes.
En los sujetos que no mostraron una respuesta inmune (sin anticuerpos medibles de hepatitis B) después de la vacuna, y para quienes la prevención continua es necesaria, puede ser considera da la administración de 500 IU para los adultos y 8 IU/kg a los niños cada 2 meses; se considera un mínimo de titulación de anticuerpo protectivo que es 10 mIU/mL.

Método de Administración: VENBIG debe administrarse por vía intravenosa a una tasa inicial de 0.46-0.92 ml/kg/h (por ejemplo, para un paciente de 65 kg de 10-20 gotas/minuto) durante 20-30 minutos. Si se tolera bien, la tasa de administración puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 1.85 ml/kg/hr (por ejemplo, para un paciente de 65 kg 40 gotas/minuto) para el resto de la infusión.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.
Hipersensibilidad a la inmunoglobulina humana.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Las complicaciones trombo-embolicas han sido asociadas con el uso de inmunoglobulina intravenosa normal. Por lo tanto, se recomienda precaución especialmente en pacientes con factores de riesgo trombótico.
Los pacientes deben ser monitorizados para detectar los niveles de anticuerpos anti-HBs de suero regularmente.
Ciertas reacciones de la droga graves adversas pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada dada bajo "4.2 Método de administración" debe ser seguida muy de cerca. Los pacientes deben ser monitorizados muy de cerca y observados cuidadosamente por cualquier síntoma durante todo el período de infusión.
Algunas reacciones adversas pueden ocurrir con mayor frecuencia:
• En el caso de una elevada tasa de infusión.
• En los pacientes con hipo - o agammaglobulinemia con o sin deficiencia de IgA.
Las reacciones de hipersensibilidad cierta son raras.
El producto contiene 3.6 mg de sodio por ml. Dependiendo de la dosis total requerida, este debe ser tomado en cuenta por pacientes en una dieta baja en sodio.
VENBIG contiene una pequeña cantidad de IgA. Los individuos que son deficientes de IgA tienen el potencial para el desarrollo de anticuerpos IgA y pueden tener reacciones anafilácticas después de la administración de los componentes sanguíneos que contengan IgA. El médico debe por lo tanto ponderar el beneficio del tratamiento con VENBIG contra el riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad.
Rara vez, la inmunoglobulina de hepatitis B humana puede provocar una caída en la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que han tolerado tratamientos anteriores con inmunoglobulina.
En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento de IVIg.
Mientras que los informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos IVIg autorizados que contienen varios excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, los que contienen sacarosa como estabilizador representaron una parte desproporcionada del número total. En pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda o reacciones adversas trombo-embolicas, los productos IVIg deben ser administrados a la tasa mínima de infusión y a la dosis practicable.
La sospecha de reacciones de tipo alérgicas o anafilácticas, requiere la suspensión inmediata de la inyección. En caso de shock, el tratamiento médico estándar para el shock debe ser implementado.
Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de los medicamentos preparados de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, el examen de las donaciones individuales y las fuentes de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación/eliminación de los virus.
A pesar de ello, cuando los medicamentos preparados de sangre o plasma humano son administrados, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.
Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus envueltos como VIH, HBV y HCV y para los virus no envueltos tales como HAV.
Las medidas tomadas pueden ser de un valor limitado frente a virus no envueltos tales como parvovirus B19.
Hay reconfortante experiencia clínica con respecto a la falta de la hepatitis A o transmisión de parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos constituye una importante contribución a la seguridad viral.
Se recomienda encarecidamente que cada vez que VENBIG se administra a un paciente, el nombre y número de lote del producto se registre con el fin de mantener un enlace entre el paciente y el lote del producto.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras

Las vacunas de virus vivos atenuados
La administración de inmunoglobulina puede interferir con el desarrollo de una respuesta inmune a las vacunas de virus vivos atenuados como la rubéola, las paperas, el sarampión y la varicela por un período de hasta 3 meses.
Después de la administración de este producto, debe transcurrir un intervalo de al menos 3 meses antes de la vacuna con vacunas de virus vivos atenuados vivos.
La inmunoglobulina de hepatitis B humana se debe administrar de tres a cuatro semanas después de la vacuna con tal vacuna atenuada viva, en caso de que la administración de inmunoglobulina de hepatitis B humana sea esencial dentro de tres a cuatro semanas después de la vacuna, entonces la revacunación debe realizarse tres meses después de la administración de inmunoglobulina de hepatitis B humano.
Interferencia con pruebas serológicas
Después de la inyección de inmunoglobulina el incremento transitorio de varios anticuerpos transmitidos pasivamente a la sangre de los pacientes puede dar lugar a resultados positivos engañosos en pruebas serológicas.
La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos eritrocitos, por ejemplo, A, B, D puede interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos de células rojas, por ejemplo la prueba de antiglobulina (test de Coombs)

4.6 Embarazo y lactancia

La seguridad de este medicamento para su uso en el embarazo humano no ha sido establecida en ensayos clínicos controlados. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no se esperan efectos perjudiciales sobre el curso del embarazo, o en el feto y el neonato.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Efectos Indeseables

No hay datos fuertes sobre la frecuencia de los efectos indeseables de los ensayos clínicos. Los siguientes efectos indeseables se han reportado:

Sistema Estándar de MedDRA Clase de Órgano	Efectos Indeseables
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad, shock anafiláctico
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza
Trastornos cardíacos	Taquicardia
Trastornos vasculares	La hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos
Trastornos del tejido de la piel y el subcutáneo	Reacción de la piel, eritema, picazón, prurito
Trastornos de los tejidos músculo esqueléticos y conectivos.	Artralgia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.	Fiebre, malestar general, escalofríos.
Trastorno renal y urinario	Insuficiencia renal aguda.

Durante la terapia preventiva de re-infección de injerto, los casos muy raros de reacciones de intolerancia pueden estar relacionados con un incremento en el intervalo entre las dos administraciones.
Para seguridad con respecto a agentes transmisibles, ver 4.4.

4.9 Sobredosis

Las consecuencias de la sobredosis no se conocen.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades fármaco-dinámicas

Grupo fármaco-terapéutico: sueros inmunes e inmunoglobulinas.
El código Inmunoglobulina ATC de hepatitis B: J06BB04.
La inmunoglobulina de hepatitis B humana contiene principalmente inmunoglobulina G (IgG) con un contenido específicamente alto de anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de hepatitis B (Hbs).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La bio-disponibilidad de la inmunoglobulina de hepatitis B humana para uso intravenoso es completa e inmediata. La IgG se distribuye rápidamente entre plasma y el fluido extravascular. La inmunoglobulina de la hepatitis B humana tiene una vida media de alrededor de 3-4 semanas. Esta vida media puede variar de paciente a paciente. IgG e IgG-complejos se descomponen en el sistema retículo-endotelial.

5.3 Datos de seguridad pre-clínica

Las inmunoglobulinas son constituyentes normales del cuerpo humano. La seguridad de VENBIG con respecto a los componentes del tratamiento de inactivación viral, un método bien establecido, se ha evaluado mediante una revisión bibliográfica. Por lo tanto, no se realizó prueba de seguridad pre-clínica, utilizando VENBIG.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Vial de polvo:
- Sacarosa
- Cloruro de sodio

Vial solvente:
- Cloruro de sodio
- Agua para inyecciones