

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vihuma 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Vihuma 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Vihuma 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Vihuma 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Vihuma 2500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Vihuma 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Vihuma 4000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Vihuma 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominell 250 I.E. des humanen Blutgerinnungsfaktors VIII (rDNA), Simoctocog alfa.

Nach Auflösen enthält Vihuma 250 I.E. pro mL ungefähr 100 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNA), Simoctocog alfa.

Vihuma 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominell 500 I.E. des humanen Blutgerinnungsfaktors VIII (rDNA), Simoctocog alfa.

Nach Auflösen enthält Vihuma 500 I.E. pro mL ungefähr 200 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNA), Simoctocog alfa.

Vihuma 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominell 1000 I.E. des humanen Blutgerinnungsfaktors VIII (rDNA), Simoctocog alfa.

Nach Auflösen enthält Vihuma 1000 I.E. pro mL ungefähr 400 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNA), Simoctocog alfa.

Vihuma 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominell 2000 I.E. des humanen Blutgerinnungsfaktors VIII (rDNA), Simoctocog alfa.

Nach Auflösen enthält Vihuma 2000 I.E. pro mL ungefähr 800 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNA), Simoctocog alfa.

Vihuma 2500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominell 2500 I.E. des humanen Blutgerinnungsfaktors VIII (rDNA), Simoctocog alfa.

Nach Auflösen enthält Vihuma 2500 I.E. pro mL ungefähr 1000 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNA), Simoctocog alfa.

Vihuma 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominell 3000 I.E. des humanen Blutgerinnungsfaktors VIII (rDNA), Simoctocog alfa.

Nach Auflösen enthält Vihuma 3000 I.E. pro mL ungefähr 1200 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNA), Simoctocog alfa.

Vihuma 4000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominell 4000 I.E. des humanen Blutgerinnungsfaktors VIII (rDNA), Simoctocog alfa.

Nach Auflösen enthält Vihuma 4000 I.E. pro mL ungefähr 1600 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNA), Simoctocog alfa.

Die Aktivität (I.E.) wird unter Verwendung des chromogenen Tests gemäß dem Europäischen Arzneibuchs bestimmt. Die spezifische Aktivität von Vihuma beträgt ungefähr 9500 I.E./mg Protein.

Simoctocog alfa [humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNA)] ist ein gereinigtes Protein, bestehend aus 1440 Aminosäuren. Die Aminosäuresequenz ist vergleichbar mit der 90- und 80-kDa-Form des humanen Plasma-Faktor VIII (d.h., die B-Domäne ist entfernt). Vihuma wird mittels rekombinanter DNS-Technologie in genetisch veränderten, menschlichen, embryonalen Nierenzellen (HEK) der Zelllinie HEK-293F hergestellt. Materialien menschlichen oder tierischen Ursprungs werden weder während der Herstellung noch dem fertigen Produkt hinzugefügt.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Ein mL rekonstituierter Lösung enthält 7,35 mg Natrium (18,4 mg Natrium pro Durchstechflasche). Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pulver: weißes bis cremefarbenes, krümeliges Pulver.

Lösung: eine klare, farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

Vihuma kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines in der Behandlung der Hämophilie erfahrenen Arztes erfolgen.

Therapieüberwachung

Zur Festlegung der benötigten Dosis und Infusionshäufigkeit werden im Verlauf der Behandlung geeignete Bestimmungen der Faktor VIII-Spiegel empfohlen. Das Ansprechen der jeweiligen Patienten auf Faktor VIII kann variieren, was sich an unterschiedlichen Halbwertszeiten und Wiederfindungsraten zeigt. Eine auf dem Körpergewicht basierende Dosis kann bei unter- oder übergewichtigen Patienten eine Anpassung erfordern. Vor allem bei großen chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Kontrolle der Substitutionstherapie mithilfe der Gerinnungsanalyse (Faktor VIII-Aktivität im Plasma) unerlässlich.

Bei Verwendung eines auf der Thromboplastinzeit (aPTT) basierenden einstufigen *In-vitro*-Gerinnungstests zur Bestimmung der Faktor VIII-Aktivität in Blutproben des Patienten, können die Ergebnisse der Faktor VIII-Aktivität sowohl von der Art des verwendeten aPTT-Reagenz als auch vom verwendeten Referenzstandard erheblich beeinflusst werden. Es können auch signifikante Unterschiede in den Ergebnissen des aPTT-basierten einstufigen Gerinnungstests und des chromogenen Tests nach Ph. Eur. auftreten. Dies ist vor allem beim Wechsel des Labors und/oder der Test-Reagenzien von Bedeutung.

Dosierung

Die Dosis und Dauer der Substitutionstherapie richtet sich nach dem Schweregrad des Faktor VIII-Mangels, dem Ort und Ausmaß der Blutung und dem klinischen Zustand des Patienten.

Die Anzahl der verabreichten Faktor VIII-Einheiten wird in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, bezogen auf den aktuellen WHO-Konzentratstandard für Faktor VIII-Produkte. Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma wird entweder in Prozent (bezogen auf humanes Normalplasma) oder vorzugsweise in Internationalen Einheiten (bezogen auf einen internationalen Faktor VIII-Standard im Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) Faktor VIII-Aktivität entspricht der Menge an Faktor VIII in einem mL humanem Normalplasma.

Bedarfstherapie

Die Berechnung der erforderlichen Faktor VIII-Dosis basiert auf dem empirischen Ergebnis, dass eine Internationale Einheit (I.E.) Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor VIII-Aktivität im Plasma um ungefähr 2% der normalen Aktivität oder 2 I.E./dL erhöht. Die erforderliche Dosis wird anhand der folgenden Formel ermittelt:

$$\text{Erforderliche Einheiten} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{erwünschter Faktor VIII-Anstieg (\%)} \text{ (I.E./dL)} \times 0,5 \text{ (I.E./kg pro I.E./dL)}$$

$$\text{Erwarteter Faktor VIII-Anstieg (\% des Normalwerts)} = \frac{2 \times \text{verabreichte I.E.}}{\text{Körpergewicht (kg)}}$$

Die zu verabreichende Menge und die Häufigkeit der Verabreichung sollten sich immer nach der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall richten.

Im Falle der folgenden Blutungsereignisse sollte die Faktor VIII-Aktivität nicht unter die angegebene Plasmaaktivität (in % des Normalwerts oder I.E./dL) im entsprechenden Zeitraum fallen. Die Angaben in der nachstehenden Tabelle können als Dosierungsrichtwerte bei Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen verwendet werden:

Schweregrad der Blutung / Art des chirurgischen Eingriffs	Erforderlicher Faktor VIII-Spiegel (%) (I.E./dL)	Häufigkeit der Anwendung (Stunden)/ Dauer der Therapie (Tage)
<u>Blutung</u>		
Beginnende Gelenkblutungen, Muskelblutungen oder Blutungen im Mundbereich	20–40	Alle 12 bis 24 Stunden wiederholen. Mindestens 1 Tag, bis die durch Schmerzen erkennbare Blutung gestillt ist oder eine Heilung erreicht ist.
Größere Gelenkblutungen, Muskelblutung oder Hämatome	30–60	Infusion alle 12 bis 24 Stunden wiederholen, über 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und die akuten Beeinträchtigungen aufhören.
Lebensbedrohliche Blutungen	60–100	Infusion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis der Patient außer Gefahr ist.
<u>Chirurgischer Eingriff</u>		
Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktion	30–60	Alle 24 h, mindestens 1 Tag, bis eine Heilung eintritt.
Größere Eingriffe	80–100 (prä- und postoperativ)	Infusion alle 8-24 h wiederholen, bis eine angemessene Wundheilung erzielt ist. Dann die Therapie für mindestens 7 Tage weiterführen, um eine

Schweregrad der Blutung / Art des chirurgischen Eingriffs	Erforderlicher Faktor VIII-Spiegel (%) (I.E./dL)	Häufigkeit der Anwendung (Stunden)/ Dauer der Therapie (Tage)
		Faktor VIII-Aktivität von 30% bis 60% (I.E./dL) aufrechtzuerhalten.

Prophylaxe

Übliche Dosen zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A sind 20 bis 40 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht in Abständen von 2 bis 3 Tagen. Die Behandlung kann je nach Ansprechen des Patienten angepasst werden.

In manchen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung ist bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen gleich; allerdings können bei Kindern und Jugendlichen kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen notwendig sein. Zur Zeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1, und 5.2 beschrieben.

Art der Anwendung

Vihuma ist für die intravenöse Anwendung bestimmt.

Es wird empfohlen, nicht mehr als 4 mL pro Minute zu verabreichen.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit

Wie bei jedem intravenösen Proteinprodukt sind allergische Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. Vihuma enthält neben Faktor VIII Spuren anderer menschlicher Proteine aus den Wirtszellen. Wenn Überempfindlichkeitssymptome auftreten, sollten die Patienten angewiesen werden, das Arzneimittel sofort abzusetzen und ihren Arzt zu kontaktieren. Patienten sollten über Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen aufgeklärt werden, wie zum Beispiel Nesselausschlag, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Keuchen, Hypotonie und anaphylaktischer Schock.

Im Falle eines Schocks sind die medizinischen Standards für die Behandlung von Schockzuständen zu befolgen.

Inhibitoren

Die Bildung neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Inhibitoren sind stets gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG Immunglobuline, die in Bethesda Einheiten (B.E.) pro mL Plasma mittels eines modifizierten Assays quantifiziert werden. Das Risiko, Inhibitoren zu entwickeln, korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Exposition gegenüber dem Faktor VIII, wobei das Risiko innerhalb der ersten 50 Expositionstage am höchsten ist, jedoch lebenslang bestehen bleibt, wenngleich das Risiko gering ist.

Bei vorbehandelten Patienten (PTPs) mit mehr als 100 Expositionstagen und anamnestisch bekannter Inhibitorentwicklung wurde, nach Umstellung von einem rekombinanten Faktor VIII-Produkt auf ein anderes, das Wiederauftreten von (niedrigtitrigen) Inhibitoren beobachtet. Daher wird empfohlen, alle Patienten nach jeder Umstellung auf ein anderes Produkt sorgfältig auf die Inzidenz von Inhibitoren zu testen.

Die klinische Relevanz der Inhibitorentwicklung ist abhängig vom Titer des Inhibitors, wobei niedrigtitrige Inhibitoren, die nur vorübergehend vorhanden sind oder dauerhaft niedrigtitrig bleiben, ein geringeres Risiko eines ungenügenden klinischen Ansprechens aufweisen als solche mit hohem Titer.

Ganz allgemein sollten alle Patienten, die mit Blutgerinnungsfaktor VIII behandelt wurden, sorgfältig mittels klinischer Befunde und mit geeigneten Labortests hinsichtlich der Entwicklung von Inhibitoren überwacht werden. Wenn der erwartete Faktor VIII Spiegel nicht erreicht wird oder die Blutung nicht durch die Verabreichung einer geeigneten Dosis gestillt werden kann, sollte der Patient auf Faktor VIII Hemmkörper hin untersucht werden. Bei Patienten mit hohen Inhibitorspiegeln kann die Faktor VIII Therapie unwirksam sein und es müssen andere Therapiemöglichkeiten in Betracht gezogen werden. Die Behandlung solcher Patienten sollte durch Ärzte erfolgen, die Erfahrung mit Hämophilie und mit Inhibitoren gegen Faktor VIII haben.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren kann eine Substitutionstherapie mit Faktor VIII das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

Katheter-assoziierte Komplikationen

Wenn ein zentraler Venenkatheter (ZVK) erforderlich ist, sollte das Risiko ZVK-assoziiierter Komplikationen, einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Thrombose an der Katheterstelle berücksichtigt werden.

Kinder und Jugendliche

Die aufgelisteten Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene, Kinder und Jugendliche gleichermaßen.

Hinweis zu den sonstigen Bestandteilen (Natriumgehalt)

Dieses Arzneimittel enthält 18,4 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 0,92 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Vihuma durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Mit Faktor VIII wurden keine Reproduktionsstudien an Tieren durchgeführt.

Aufgrund des seltenen Auftretens von Hämophilie A bei Frauen liegen keine Erfahrungen über die Anwendung von Faktor VIII bei Schwangeren und stillenden Müttern vor. Daher sollte Faktor VIII während der Schwangerschaft und der Stillzeit nur dann angewandt werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist. Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vihuma hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In seltenen Fällen wurden bei Faktor VIII-Präparaten Überempfindlichkeits- oder allergische Reaktionen (wie z. B. Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Gesichtsrötung und Hitzegefühl (Flushing), Kopfschmerzen, Nesselausschlag, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Hautausschlag, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Kribbeln, Urtikaria einschließlich generalisierter Urtikaria, Erbrechen, Keuchen) beobachtet. In einigen Fällen können sich diese Symptome/Reaktionen zur schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) entwickeln.

Bei Patienten mit Hämophilie A, die mit Faktor VIII, einschließlich Vihuma, behandelt werden, können sich neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) entwickeln. Bei Auftreten solcher Inhibitoren wird sich dieser Zustand in einer unzureichenden klinischen Wirksamkeit manifestieren. In diesem Fall wird empfohlen, Kontakt mit einem auf Hämophilie spezialisierten Zentrum aufzunehmen.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle 1 entspricht der MedDRA-Systemorganklassifizierung (SOC und Preferred Term-Level). Die Häufigkeiten basieren auf Berichten aus klinischen Studien mit insgesamt 355 verschiedenen Patienten mit schwerer Hämophilie A, von denen 247 vorbehandelt (PTPs) und 108 zuvor unbehandelt (PUPs) waren.

Die Häufigkeiten wurden gemäß folgender Konvention beurteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die unerwünschten Wirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1. Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) in klinischen Studien

MedDRA-Systemorganklasse	Unerwünschte Wirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie Faktor VIII-Inhibition Hämorrhagische Anämie	Gelegentlich* Gelegentlich (PTPs) [#] Sehr häufig (PUPs) [#] Gelegentlich*
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Häufig*
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl Parästhesien Kopfschmerzen	Gelegentlich* Gelegentlich* Gelegentlich*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Schwindel	Gelegentlich*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Gelegentlich*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Gelegentlich*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen	Gelegentlich*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber Brustkorbschmerz Entzündung an der Injektionsstelle Schmerzen an der Injektionsstelle Unwohlsein	Häufig* Gelegentlich* Gelegentlich* Gelegentlich* Gelegentlich*
Untersuchungen	Nicht-neutralisierende Antikörper gegen Faktor VIII (bei zuvor behandelten Patienten)	Gelegentlich*

*Berechnet als Patienten mit UAWs pro Gesamtzahl der 355 Studienpatienten, von denen 247 zuvor behandelte Patienten und 108 zuvor unbehandelte Patienten waren.

Die Häufigkeit basiert auf Studien mit allen Faktor VIII Präparaten, wozu auch Patienten mit schwerer Hämophilie A gehörten. PTPs = vorbehandelte Patienten, PUPs = zuvor unbehandelte Patienten.

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Ein nicht-neutralisierender Antikörper gegen Faktor VIII wurde bei einem erwachsenen Patienten festgestellt (siehe Tabelle 1). Die Probe wurde vom Zentrallabor in 8 Verdünnungen getestet. Nur bei Verdünnungsfaktor 1 war das Ergebnis positiv und der Antikörpertiter war sehr niedrig. Eine inhibitorische Aktivität, gemäß modifiziertem Bethesda-Test, wurde bei diesem Patienten nicht festgestellt. Die klinische Wirksamkeit und die *In-vivo*-Recovery von Vihuma waren bei diesem Patienten nicht beeinträchtigt.

Kinder und Jugendliche

Es wird davon ausgegangen, dass die Häufigkeit, die Art und der Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen die gleichen sind, wie bei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es sind keine Fälle einer Überdosierung bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihäorrhagika, Blutgerinnungsfaktor VIII, ATC-Code: B02BD02.

Der Faktor VIII/von-Willebrand-Faktor-Komplex besteht aus zwei Molekülen (Faktor VIII und von-Willebrand-Faktor) mit verschiedenen physiologischen Funktionen. Wird einem Hämophilie-A-Patienten Faktor VIII injiziert, so bindet dieser im Blutkreislauf an den von-Willebrand-Faktor. Aktivierter Faktor VIII wirkt als Kofaktor für aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Umwandlung von Faktor X in aktivierten Faktor X. Der aktivierte Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wandelt dann Fibrinogen in Fibrin um und führt so zur Bildung eines Gerinnsels. Hämophilie A ist eine X chromosomalgebundene, erbliche Störung der Blutgerinnung, aufgrund erniedrigter Faktor VIII:C -Spiegel. Als Folge treten starke Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen auf. Diese können spontan oder als Folge von Unfällen oder chirurgischen Traumata entstehen. Die Substitutionstherapie hebt den Plasmaspiegel des Faktor VIII an und ermöglicht so eine vorübergehende Korrektur des Faktor VIII-Mangels und der Blutungsneigung.

Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 bis 65 Jahren

Prophylaxe: In einer klinischen Studie mit 32 erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie A lag der mittlere Verbrauch von Vihuma zur Prophylaxe bei 468,7 I.E./kg/Monat.

Behandlung von Blutungen: Die mittlere Dosis zur Behandlung von Episoden mit Durchbruchblutungen betrug 33,0 I.E./kg bei diesen Patienten unter prophylaktischer Behandlung. In einer anderen klinischen Studie erhielten 22 erwachsene Patienten eine Bedarfsbehandlung. Insgesamt wurden 986 Blutungsepisoden mit einer mittleren Dosis von 30,9 I.E./kg behandelt. Im Allgemeinen

waren für leichte Blutungen etwas niedrigere und für schwerere Blutungen bis zu dreifach höhere mittlere Dosen erforderlich.

Individualisierte Prophylaxe: Die individualisierte PK-basierte Prophylaxe wurde bei 66 erwachsenen vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A untersucht. Nach einer 1-3-monatigen Standard-Prophylaxe-Phase (Dosisgabe jeden zweiten Tag oder dreimal wöchentlich) wurden 44 (67 %) Patienten auf ein PK-basiertes Dosierungsschema umgestellt, und 40 Patienten schlossen die 6-monatige Prophylaxe gemäß dem zugewiesenen Dosierungs- und Behandlungsschema ab. Von diesen Patienten wurden 34 (85 %) zweimal wöchentlich oder seltener behandelt. Bei 33 (82,5 %) Patienten traten keine Blutungen auf, und 36 (90,0 %) Patienten hatten keine spontanen Blutungen. Die annualisierte Blutungsrate (ABR; Mittelwert \pm SD) betrug $1,2 \pm 3,9$ und die mittlere Dosis \pm SD lag bei $52,2 \pm 12,2$ I.E./kg pro Injektion bzw. $99,7 \pm 25,6$ I.E./kg pro Woche. Es gilt zu beachten, dass die ABR zwischen verschiedenen Faktorkonzentrationen und zwischen verschiedenen klinischen Studien nicht vergleichbar ist.

Kinder und Jugendliche

Die Daten wurden bei 29 zuvor behandelten Kindern zwischen 2 und 5 Jahren, 31 Kindern zwischen 6 und 12 Jahren und einem Jugendlichen von 14 Jahren erhoben. Die mittlere Dosis pro prophylaktischer Infusion lag bei 37,8 I.E./kg. Zwanzig Patienten verwendeten mittlere Dosen von mehr als 45 I.E./kg. Der mittlere Verbrauch von Vihuma zur Prophylaxe pro Monat lag bei 521,9 I.E./kg. Für die Behandlung von Blutungen bei Kindern war eine höhere Dosis Vihuma (43,9 I.E./kg) erforderlich als bei Erwachsenen (33,0 I.E./kg) und eine höhere mittlere Dosis war für die Behandlung von moderaten bis schweren als für leichte Blutungen (78,2 I.E./kg vs. 41,7 I.E./kg) erforderlich. Bei jüngeren Kindern waren im Allgemeinen höhere mittlere Dosen erforderlich (6-12 Jahre: 43,9 I.E./kg; 2-5 Jahre: 52,6 I.E./kg). Diese Daten wurden durch die Langzeitbeobachtung von 49 dieser Kinder gestützt, die über einen zusätzlichen medianen Zeitraum von ca. 30 Monaten (Bereich von 9,5 bis 52 Monate) behandelt wurden: innerhalb diesen Zeitraums wiesen 45 % der Kinder keine spontanen Blutungen auf.

In einer prospektiven offenen klinischen Studie wurden Daten von 108 zuvor unbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A (< 1 % FVIII:C) erhoben. Bei den meisten Patienten wurde nach der ersten behandlungsbedürftigen Blutungsepisode eine prophylaktische Behandlung eingeleitet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Erwachsene

Tabelle 2. Pharmakokinetik-(PK)-Parameter für Vihuma (Dosis: 50 I.E./kg) bei erwachsenen vorbehandelten Patienten (im Alter von 18-65 Jahren) mit schwerer Hämophilie A (n = 20)

PK-Parameter	Chromogener Test	
	Mittelwert \pm SD	Median (Bereich)
AUC (h*I.E./mL)	22,6 \pm 8,0	22,3 (8,4 – 38,1)
T _{1/2} (h)	14,7 \pm 10,4	12,5 (5,4 – 55,6)
IVR (%/I.E./kg)	2,5 \pm 0,4	2,5 (1,7 – 3,2)
CL (mL/h/kg)	3,0 \pm 1,2	2,7 (1,5-6,4)

AUC = Fläche unter der Kurve (FVIII:C), T_{1/2} = terminale Halbwertszeit,

IVR = inkrementelle *In-Vivo*-Recovery, CL = Clearance, SD = Standardabweichung

Tabelle 3. PK-Parameter für Vihuma (Dosis: 50 I.E./kg) bei vorbehandelten Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (n = 12)

PK-Parameter	Chromogener Test	
	Mittelwert \pm SD	Median (Bereich)
AUC (h*I.E./mL)	13,2 \pm 3,4	12,8 (7,8 – 19,1)
T _{1/2} (h)	10,0 \pm 1,9	9,9 (7,6 – 14,1)
IVR (%/I.E./kg)	1,9 \pm 0,4	1,9 (1,2 – 2,6)
CL (mL/h/kg)	4,3 \pm 1,2	4,2 (2,8 - 6,9)

AUC = Fläche unter der Kurve (FVIII:C), $T_{1/2}$ = terminale Halbwertszeit, IVR = inkrementelle *In-Vivo*-Recovery, CL = Clearance, SD = Standardabweichung

Tabelle 4. PK-Parameter für Vihuma (Dosis: 50 I.E./kg) bei vorbehandelten Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren mit schwerer Hämophilie A (n = 13)

PK-Parameter	Chromogener Test	
	Mittelwert ± SD	Median (Bereich)
AUC (h*I.E./mL)	11,7 ± 5,3	10,5 (4,9 – 23,8)
$T_{1/2}$ (h)	9,5 ± 3,3	8,2 (4,3 – 17,3)
IVR (%/I.E./kg)	1,9 ± 0,3	1,8 (1,5 – 2,4)
CL (mL/h/kg)	5,4 ± 2,4	5,1 (2,3 – 10,9)

AUC = Fläche unter der Kurve (FVIII:C), $T_{1/2}$ = terminale Halbwertszeit, IVR = inkrementelle *In-Vivo*-Recovery, CL = Clearance, SD = Standardabweichung

Kinder und Jugendliche

Wie aus der Literatur bekannt, waren bei jüngeren Kindern Recovery und Halbwertszeit niedriger und die Clearance höher als bei Erwachsenen, was teilweise am bekanntermaßen höheren Plasmavolumen pro Kilogramm Körpergewicht bei jüngeren Patienten liegen könnte.

Gewichtsangepasste Untergruppen

Tabelle 5. Gewichtsangepasste PK-Parameter für Vihuma (Dosis: 50 I.E./kg) bei erwachsenen vorbehandelten Patienten (im Alter von 18-65 Jahren) mit schwerer Hämophilie A (n = 20)

PK-Parameter	Alle (n=20)	Normalgewichtige (n=14)	Präadipöse (n=4)	Adipöse (n=2)
Mittelwert ± SD gemäß chromogenem Test				
AUC (h*I.E./mL)	22,6 ± 8,0	20,4 ± 6,9	24,9 ± 8,9	33,5 ± 6,5
$T_{1/2}$ (h)	14,7 ± 10,4	14,7 ± 12,1	13,4 ± 5,9	17,2 ± 4,8
IVR (%/I.E./kg)	2,5 ± 0,4	2,4 ± 0,4	2,7 ± 0,4	2,8 ± 0,3
CL (mL/h/kg)	3,0 ± 1,2	3,2 ± 1,3	2,6 ± 1,0	1,8 ± 0,4
Median (Bereich) gemäß chromogenem Test				
AUC (h*I.E./mL)	22,3 (8,4 – 38,1)	21,2 (8,4 – 32,6)	23,3 (17,4 – 35,5)	33,5 (28,9 – 38,1)
$T_{1/2}$ (h)	12,5 (5,4 – 55,6)	12,3 (5,4 – 55,6)	11,2 (9,3 – 22,0)	17,2 (13,8 – 20,6)
IVR (%/I.E./kg)	2,5 (1,7 – 3,2)	2,4 (1,7 – 3,1)	2,8 (2,3 – 3,2)	2,8 (2,6 – 3,0)
CL (mL/h/kg)	2,7 (1,5 – 6,4)	2,8 (1,7 – 6,4)	2,5 (1,6 – 3,7)	1,8 (1,5 – 2,0)

Normalgewichtige: BMI 18,5-25 kg/m², Präadipöse: BMI 25-30 kg/m², Adipöse: BMI > 30 kg/m², SD = Standardabweichung

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Vihuma wurde in präklinischen Studien eingesetzt, um bei hämophilen Hunden die Hämostase sicher und wirksam wiederherzustellen. Toxikologische Studien zeigten, dass die lokale intravenöse Verabreichung und systemische Exposition von Labortieren (Ratten und Cynomolgus-Affen) gut vertragen wurde.

Aufgrund der Immunreaktion auf heterologe Proteine bei allen nicht-humanen Säugetierarten wurden mit Vihuma keine spezifischen Studien mit wiederholter Verabreichung über einen längeren Zeitraum durchgeführt (wie z.B. Studien zu Reproduktionstoxizität, chronischer Toxizität und Kanzerogenität).

Es wurden keine Studien zum mutagenen Potential von Vihuma durchgeführt.

Ex-Vivo-Untersuchungen mit Hilfe eines kommerziellen Test-Kits zur Quantifizierung der T-Zell-Antwort auf Proteintherapeutika zeigen ein niedriges Risiko von Immunogenität an.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Saccharose
Natriumchlorid
Calciumchlorid-Dihydrat
Argininhydrochlorid
Natriumcitrat-Dihydrat
Poloxamer 188

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es dürfen nur die mitgelieferten Infusionssets verwendet werden, da Therapieversagen als Folge einer Adsorption von humanem Gerinnungsfaktor VIII an der inneren Oberfläche mancher Infusionssets auftreten kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre.

Während der Haltbarkeitsdauer kann das Produkt einmal für maximal einen Monat bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) aufbewahrt werden. Sobald das Arzneimittel aus dem Kühlschrank entnommen wurde, darf es nicht wieder in den Kühlschrank zurückgestellt werden. Bitte vermerken Sie den Beginn der Lagerung bei Raumtemperatur auf dem Umkarton.

Nach Rekonstitution

Nach Rekonstitution wurde die chemische und physikalische Stabilität bei Lagerung bei Raumtemperatur für 24 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das gebrauchsfertige Arzneimittel sofort nach Rekonstitution verwendet werden. Wird das gebrauchsfertige Arzneimittel nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungszeit und die Bedingungen vor Anwendung in der Verantwortung des Anwenders. Die rekonstituierte Lösung ist bei Raumtemperatur aufzubewahren. Nach der Rekonstitution nicht kühlen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um das Produkt vor Licht zu schützen.

Für Hinweise zur Lagerung bei Raumtemperatur und zu den Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Packung enthält:

- 1 Durchstechflasche (Glas, Typ I) mit Pulver mit 250, 500, 1000, 2000, 2500, 3000 oder 4000 I.E. Simoctocog alfa, verschlossen mit Bromobutylstopfen und Aluminiumbördelkappe mit Flip-off-Verschluss.
- Lösungsmittel: 1 Fertigspritze aus Borosilikatglas mit 2,5 mL Wasser für Injektionszwecke
- 1 steriler Durchstechflaschen-Adapter zur Rekonstitution, 1 Flügelkanüle (Butterfly) und 2 Alkoholtupfer

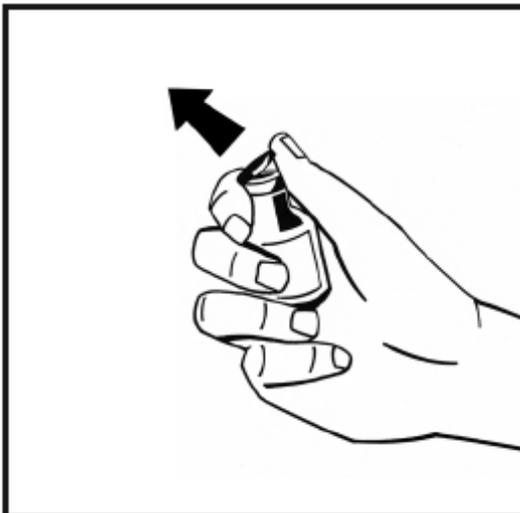
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Pulver darf nur mit dem mitgelieferten Lösungsmittel (2,5 mL Wasser für Injektionszwecke) und unter Verwendung des mitgelieferten Injektionssets rekonstituiert werden. Die Durchstechflasche sollte vorsichtig geschwenkt werden, bis das gesamte Pulver aufgelöst ist. Nach der Rekonstitution sollte die Lösung wieder in die Spritze aufgezogen werden.

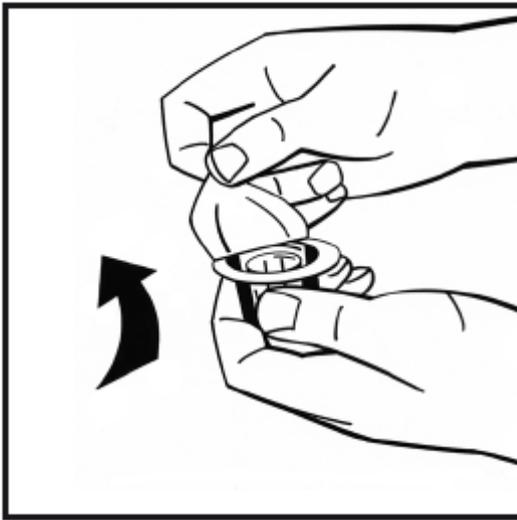
Das rekonstituierte Arzneimittel muss vor der Verabreichung per Sichtkontrolle auf Partikel und Verfärbungen hin geprüft werden. Das rekonstituierte Arzneimittel ist eine klare, farblose Lösung, die frei von Fremdkörpern ist und einen pH-Wert zwischen 6,5 und 7,5 aufweist. Verwenden Sie keine Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen enthalten.

Anweisungen zur Vorbereitung und Verabreichung

1. Bringen Sie die Lösungsmittelspritze (mit Wasser für Injektionszwecke) und das Pulver in der verschlossenen Durchstechflasche vor der Anwendung auf Zimmertemperatur. Sie können dazu die Behälter in den Händen halten, bis sie sich so warm wie Ihre Hände anfühlen. Wenden Sie keine andere Methode zum Aufwärmen der Durchstechflasche und der Fertigspritze an. Diese Temperatur muss während der Rekonstitution beibehalten werden.
2. Entfernen Sie den Flipp-off-Verschluss aus Plastik von der Durchstechflasche mit dem Pulver, so dass der mittlere Teil des Gummistopfens sichtbar wird. Entfernen Sie nicht den grauen Stopfen oder den Metallring (Bördelkappe) am oberen Ende der Durchstechflasche.



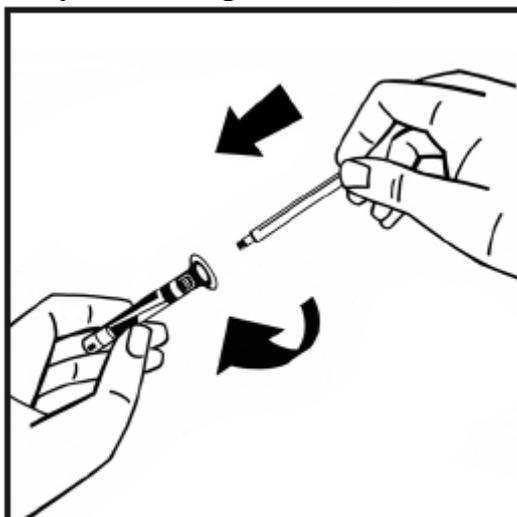
3. Wischen Sie den Gummistopfen der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer ab. Lassen Sie den Alkohol trocknen.
4. Ziehen Sie die Schutzfolie von der Verpackung des Durchstechflaschen-Adapters ab. Lassen Sie den Adapter in seiner Verpackung.



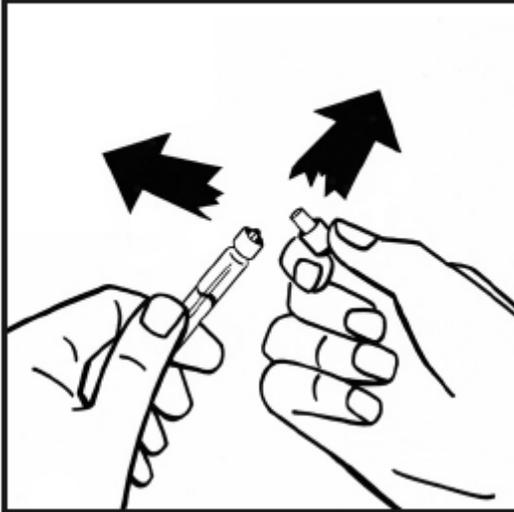
5. Stellen Sie die Durchstechflasche mit dem Pulver auf eine ebene Unterlage und halten Sie sie fest. Nehmen Sie den Adapter mit seiner Verpackung und platzieren Sie den Durchstechflaschen-Adapter mittig über dem Gummistopfen der Durchstechflasche mit dem Pulver. Drücken Sie die Adapterverpackung mit dem Adapter kräftig auf, bis der Adapterdorn den Gummistopfen durchdringt. Dabei rastet der Adapter auf der Durchstechflasche ein.



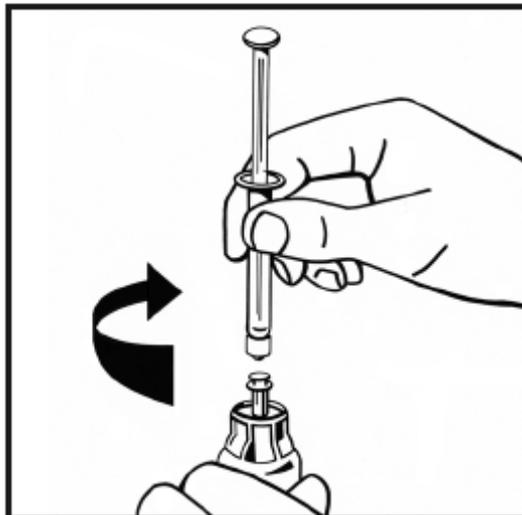
6. Ziehen Sie die Schutzfolie von der Verpackung der Fertigspritze ab. Halten Sie den Spritzenstempel am Ende und berühren Sie nicht den Schaft. Schrauben Sie das Ende des Spritzenstempels mit dem Gewinde auf den Kolben der Lösungsmittelspritze, indem Sie den Stempel im Uhrzeigersinn drehen, bis Sie einen leichten Widerstand spüren.



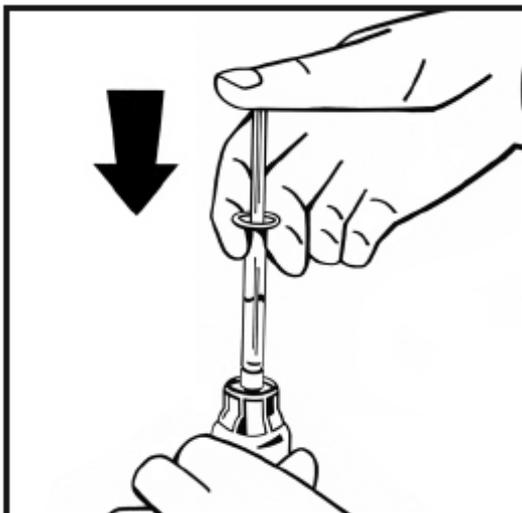
7. Brechen Sie die Spritzenkappe aus Plastik vom anderen Ende der Lösungsmittelspritze an der Perforation ab. Berühren Sie nicht die Innenseite der Kappe oder der Spritzenspitze.



8. Entfernen Sie die Adapterverpackung oben an der Durchstechflasche und entsorgen Sie diese.
9. Verbinden Sie die Lösungsmittelspritze fest mit dem Durchstechflaschen-Adapter, indem Sie sie im Uhrzeigersinn drehen, bis ein Widerstand spürbar wird.

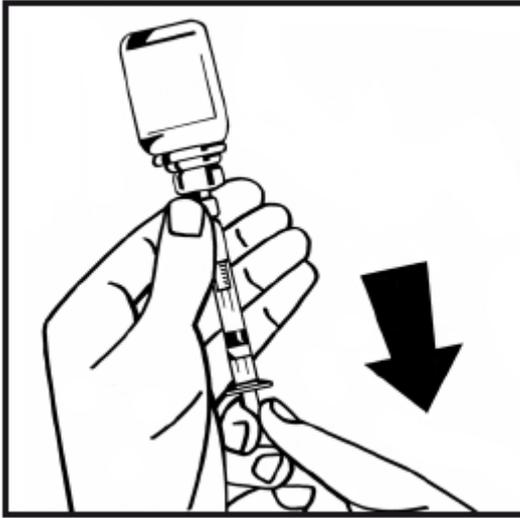


10. Injizieren Sie langsam das gesamte Lösungsmittel in die Durchstechflasche mit dem Pulver, indem Sie den Spritzenstempel nach unten drücken.



11. Zum Auflösen des Pulvers schwenken Sie die Durchstechflasche einige Male leicht im Kreis, ohne dabei die Spritze zu entfernen. Nicht schütteln. Warten Sie bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat.

12. Prüfen Sie die fertige Lösung vor der Verabreichung auf Partikel. Die Lösung sollte klar und farblos sein und frei von sichtbaren Partikeln. Verwenden Sie keine Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen enthalten.
13. Drehen Sie die mit der Spritze verbundene Durchstechflasche auf den Kopf und ziehen Sie die fertige Lösung langsam in die Spritze auf. Stellen Sie sicher, dass der gesamte Inhalt der Durchstechflasche in die Spritze überführt wird.



14. Ziehen Sie die gefüllte Spritze mit einer Drehbewegung der Durchstechflasche gegen den Uhrzeigersinn aus dem Durchstechflaschen-Adapter und werfen Sie die leere Durchstechflasche.
15. Die Lösung ist jetzt gebrauchsfertig und sollte umgehend verwendet werden. Nicht im Kühlschrank lagern.
16. Reinigen Sie die vorgesehene Injektionsstelle mit einem der mitgelieferten Alkoholtupfer.
17. Verbinden Sie das mitgelieferte Infusionsset mit der Spritze.
Führen Sie die Nadel der Flügelkanüle in die ausgewählte Vene ein, wie es Ihnen beigebracht wurde. Wenn Sie die Vene vor der Punktion gestaut haben, damit Sie sie besser sehen können, müssen Sie die Stauung öffnen, bevor Sie mit der Injektion der Lösung beginnen.
Es darf kein Blut in die Spritze zurückfließen. Dieses könnte gerinnen und die Spritze verstopfen, so dass Sie nicht die korrekte Dosis injizieren können.
18. Injizieren Sie die Lösung langsam in die Vene. Die Injektionsgeschwindigkeit sollte höchstens 4 mL pro Minute betragen.

Wenn Sie mehr als eine Durchstechflasche mit Pulver für eine Behandlung benötigen, können Sie dieselbe Flügelkanüle des Infusionssets noch einmal verwenden. Der Durchstechflaschen-Adapter und die Spritze sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Octapharma AB
Lars Forssells gata 23
112 75 Stockholm
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1168/001
EU/1/16/1168/002

EU/1/16/1168/003
EU/1/16/1168/004
EU/1/16/1168/005
EU/1/16/1168/006
EU/1/16/1168/007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. Februar 2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. September 2021

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE)
FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST
(SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

Octapharma AB
Lars Forssells gata 23
11275 Stockholm
Schweden

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Octapharma AB
Lars Forssells gata 23
11275 Stockholm
Schweden

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vihuma 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Simoctocog alfa (rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII)

2. WIRKSTOFFE

1 Durchstechflasche mit Pulver enthält 250 I.E. Simoctocog alfa (100 I.E./mL nach Rekonstitution).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Saccharose, Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, Argininhydrochlorid, Natriumcitrat-Dihydrat, Poloxamer 188

Weitere Informationen finden Sie in der Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit 2,5 mL Wasser für Injektionszwecke, 1 Durchstechflaschenadapter, 1 Flügelkanüle (Butterfly), 2 Alkoholtupfer

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

EXP

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für maximal 1 Monat bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden.
Entnahme aus dem Kühlschrank: _____

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Octapharma AB
Lars Forssells gata 23
112 75 Stockholm
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1168/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Vihuma 250

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Vihuma 250 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Simoctocog alfa (rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII)
Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vihuma 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Simoctocog alfa (rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII)

2. WIRKSTOFFE

1 Durchstechflasche mit Pulver enthält 500 I.E. Simoctocog alfa (200 I.E./mL nach Rekonstitution).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Saccharose, Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, Argininhydrochlorid, Natriumcitrat-Dihydrat, Poloxamer 188

Weitere Informationen finden Sie in der Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit 2,5 mL Wasser für Injektionszwecke, 1 Durchstechflaschenadapter, 1 Flügelkanüle (Butterfly), 2 Alkoholtupfer

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

EXP

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für maximal 1 Monat bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden.
Entnahme aus dem Kühlschrank: _____

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Octapharma AB
Lars Forssells gata 23
112 75 Stockholm
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1168/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Vihuma 500

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Vihuma 500 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Simoctocog alfa (rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII)
Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vihuma 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Simoctocog alfa (rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII)

2. WIRKSTOFFE

1 Durchstechflasche mit Pulver enthält 1000 I.E. Simoctocog alfa (400 I.E./mL nach Rekonstitution).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Saccharose, Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, Argininhydrochlorid, Natriumcitrat-Dihydrat, Poloxamer 188

Weitere Informationen finden Sie in der Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit 2,5 mL Wasser für Injektionszwecke, 1 Durchstechflaschenadapter, 1 Flügelkanüle (Butterfly), 2 Alkoholtupfer

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

EXP

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für maximal 1 Monat bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden.
Entnahme aus dem Kühlschrank: _____

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Octapharma AB
Lars Forssells gata 23
112 75 Stockholm
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1168/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Vihuma 1000

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Vihuma 1000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Simoctocog alfa (rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII)
Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vihuma 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Simoctocog alfa (rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII)

2. WIRKSTOFFE

1 Durchstechflasche mit Pulver enthält 2000 I.E. Simoctocog alfa (800 I.E./mL nach Rekonstitution).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Saccharose, Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, Argininhydrochlorid, Natriumcitrat-Dihydrat, Poloxamer 188

Weitere Informationen finden Sie in der Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit 2,5 mL Wasser für Injektionszwecke, 1 Durchstechflaschenadapter, 1 Flügelkanüle (Butterfly), 2 Alkoholtupfer

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

EXP

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für maximal 1 Monat bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden.
Entnahme aus dem Kühlschrank: _____

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Octapharma AB
Lars Forssells gata 23
112 75 Stockholm
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1168/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Vihuma 2000

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Vihuma 2000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Simoctocog alfa (rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII)
Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vihuma 2500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Simoctocog alfa (rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII)

2. WIRKSTOFFE

1 Durchstechflasche mit Pulver enthält 2500 I.E. Simoctocog alfa (1000 I.E./mL nach Rekonstitution).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Saccharose, Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, Argininhydrochlorid, Natriumcitrat-Dihydrat, Poloxamer 188

Weitere Informationen finden Sie in der Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit 2,5 mL Wasser für Injektionszwecke, 1 Durchstechflaschenadapter, 1 Flügelkanüle (Butterfly), 2 Alkoholtupfer

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

EXP

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für maximal 1 Monat bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden.
Entnahme aus dem Kühlschrank: _____

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Octapharma AB
Lars Forssells gata 23
112 75 Stockholm
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1168/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Vihuma 2500

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Vihuma 2500 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Simoctocog alfa (rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII)
Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vihuma 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Simoctocog alfa (rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII)

2. WIRKSTOFFE

1 Durchstechflasche mit Pulver enthält 3000 I.E. Simoctocog alfa (1200 I.E./mL nach Rekonstitution).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Saccharose, Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, Argininhydrochlorid, Natriumcitrat-Dihydrat, Poloxamer 188

Weitere Informationen finden Sie in der Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit 2,5 mL Wasser für Injektionszwecke, 1 Durchstechflaschenadapter, 1 Flügelkanüle (Butterfly), 2 Alkoholtupfer

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

EXP

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für maximal 1 Monat bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden.
Entnahme aus dem Kühlschrank: _____

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Octapharma AB
Lars Forssells gata 23
112 75 Stockholm
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1168/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Vihuma 3000

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Vihuma 3000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Simoctocog alfa (rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII)
Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vihuma 4000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Simoctocog alfa (rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII)

2. WIRKSTOFFE

1 Durchstechflasche mit Pulver enthält 4000 I.E. Simoctocog alfa (1600 I.E./mL nach Rekonstitution).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Saccharose, Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, Argininhydrochlorid, Natriumcitrat-Dihydrat, Poloxamer 188

Weitere Informationen finden Sie in der Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit 2,5 mL Wasser für Injektionszwecke, 1 Durchstechflaschenadapter, 1 Flügelkanüle (Butterfly), 2 Alkoholtupfer

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

EXP

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für maximal 1 Monat bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden.
Entnahme aus dem Kühlschrank: _____

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Octapharma AB
Lars Forssells gata 23
112 75 Stockholm
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1168/007

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Vihuma 4000

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Vihuma 4000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Simoctocog alfa (rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII)
Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZE MIT 2,5 ML WASSER FÜR INJEKTIONSZWECKE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lösungsmittel für Vihuma
Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2,5 mL

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Vihuma 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Vihuma 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Vihuma 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Vihuma 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Vihuma 2500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Vihuma 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Vihuma 4000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Simoctocog alfa (rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII)

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.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Vihuma und wofür wird es angewendet?

Vihuma enthält als Wirkstoff humanen rekombinanten Blutgerinnungsfaktor VIII (auch als Simoctocog alfa bezeichnet). Faktor VIII ist notwendig, damit das Blut gerinnen kann und Blutungen gestillt werden. Bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) fehlt Faktor VIII oder seine Funktion ist gestört.

Vihuma ersetzt den fehlenden Faktor VIII, damit das Blut normal gerinnen kann. Es kann in allen Altersgruppen zur Therapie und Vorbeugung (Prophylaxe) von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A angewendet werden.

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

Vihuma darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen den Wirkstoff Simoctocog alfa oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn Sie sich dessen nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Vihuma anwenden.

In seltenen Fällen besteht die Möglichkeit, dass Sie eine anaphylaktische Reaktion (eine plötzliche, schwere, allergische Reaktion) auf Vihuma entwickeln. Sie sollten die Frühzeichen von allergischen Reaktionen kennen, die in Abschnitt 4 „Allergische Reaktionen“ aufgelistet sind.

Wenn eines dieser Symptome auftritt, brechen Sie die Injektion sofort ab und kontaktieren Sie Ihren Arzt.

Die Bildung von Inhibitoren (Antikörpern) ist eine bekannte Komplikation, die während der Behandlung mit allen Arzneimitteln mit Faktor VIII auftreten kann. Diese Inhibitoren, insbesondere in hohen Konzentrationen, verhindern eine ordnungsgemäße Wirkung des Arzneimittels. Sie oder Ihr Kind werden sorgfältig auf das Entstehen dieser Inhibitoren überwacht. Falls Ihre Blutungen bzw. die Ihres Kindes mit Vihuma nicht kontrolliert werden können, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren kann eine Substitutionstherapie mit Faktor VIII das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

Katheter-assoziierte Komplikationen

Wenn Sie einen zentralen Venenkatheter (ZVK) benötigen, sollte das Risiko ZVK-assoziiierter Komplikationen, einschließlich lokaler Infektionen, Vorhandensein von Bakterien im Blut und Thrombose an der Katheterstelle berücksichtigt werden.

Rückverfolgbarkeit

Es ist wichtig, dass Sie die Chargennummer von Vihuma dokumentieren.

Notieren Sie daher jedes Mal, wenn Sie eine neue Packung Vihuma bekommen, das Datum und die Chargennummer (steht auf der Packung nach „Lot“) und bewahren Sie diese Informationen an einem sicheren Ort auf.

Anwendung von Vihuma zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, vor kurzem angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

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.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vihuma hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Vihuma enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 18,4 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 0,92 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme.

3. Wie ist Vihuma anzuwenden?

Die Behandlung mit Vihuma wird unter der Aufsicht eines in der Hämophiliebehandlung erfahrenen Arztes begonnen. Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Vihuma wird normalerweise von einem Arzt oder einer Krankenschwester in eine Vene (intravenös) injiziert. Nur nach entsprechender Schulung können auch Sie selbst oder andere Personen Ihnen Vihuma injizieren.

Ihr Arzt berechnet Ihre Vihuma-Dosis (in Internationalen Einheiten = I.E). Dabei hängt die Dosishöhe von Ihrem Gesundheitszustand und Körpergewicht ab und davon, ob es zur Vorbeugung (Prophylaxe) oder zur Therapie von Blutungen eingesetzt wird. Wie oft Sie eine Injektion benötigen, ergibt sich daraus, wie Vihuma bei Ihnen wirkt. Für gewöhnlich ist die Behandlung der Hämophilie A eine lebenslange Therapie.

Vorbeugung von Blutungen

Die übliche Dosis von Vihuma beträgt 20 bis 40 I.E. pro kg Körpergewicht, verabreicht alle 2 bis 3 Tage. Allerdings können in manchen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, häufigere Injektionen oder höhere Dosen notwendig sein.

Behandlung von Blutungen

Die Dosis von Vihuma wird in Abhängigkeit von Ihrem Körpergewicht und dem angestrebten Faktor VIII-Spiegel berechnet. Der erforderliche Faktor VIII-Spiegel hängt vom Schweregrad und dem Ort der Blutung ab.

Wenn Sie den Eindruck haben, dass Vihuma nicht gut genug wirkt, sprechen Sie mit Ihrem Arzt. Ihr Arzt wird geeignete Labortests durchführen um sicherzustellen, dass Ihr Faktor VIII-Spiegel angemessen ist. Dies ist insbesondere dann wichtig, wenn Sie sich einer größeren Operation unterziehen müssen.

Patienten, die Hemmkörper (Inhibitoren) gegen Faktor VIII entwickeln

Wenn Ihr Faktor VIII-Spiegel mit Vihuma nicht das erwartete Niveau erreicht oder die Blutung nicht angemessen kontrolliert wird, könnte dies an der Entwicklung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII (Faktor VIII-Inhibitoren) liegen. Dies wird von Ihrem Arzt überprüft. Möglicherweise brauchen Sie eine höhere Dosis Vihuma oder ein anderes Präparat zur Blutungskontrolle. Steigern Sie nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt die Gesamtdosis von Vihuma, um Ihre Blutung zum Stillstand zu bringen.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die Art der Anwendung von Vihuma bei Kindern und Jugendlichen unterscheidet sich nicht von der Art der Anwendung bei Erwachsenen. Möglicherweise wird das Legen eines zentralen Venenkatheters (ZVK) erforderlich, da es sein kann, dass Faktor VIII-Präparate bei Kindern und Jugendlichen häufiger gegeben werden müssen. Ein ZVK ist ein externes Verbindungsstück, das die Gabe von Arzneimitteln in den Blutstrom ohne Injektion durch die Haut ermöglicht.

Wenn Sie eine größere Menge Vihuma angewendet haben als Sie sollten

Symptome durch Überdosierung sind nicht bekannt. Wenn Sie mehr Vihuma injiziert haben als Sie sollten, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Vihuma vergessen haben

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Machen Sie gleich mit der nächsten Dosis weiter und fahren Sie fort, wie von Ihrem Arzt empfohlen.

Wenn Sie die Anwendung von Vihuma abbrechen

Brechen Sie die Anwendung von Vihuma nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt 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.

Bitte beenden Sie sofort die Anwendung dieses Arzneimittels und holen Sie unverzüglich ärztlichen Rat ein:

- **wenn Sie Symptome von allergischen Reaktionen bemerken.**
Allergische Reaktionen können Ausschlag, Quaddeln, Nesselsucht (juckender Ausschlag), einschließlich generalisierte Nesselsucht, Schwellung von Lippen und Zunge, Kurzatmigkeit, Keuchen, Engegefühl in der Brust, Erbrechen, Unruhe, niedriger Blutdruck und Schwindelgefühl umfassen. Diese Symptome können frühe Anzeichen eines anaphylaktischen

Schocks sein. Bei Auftreten von schweren, plötzlichen allergischen (anaphylaktischen) Reaktionen (sehr selten: können bis zu 1 von 10.000 Personen betreffen), muss die Injektion sofort abgebrochen werden und Sie müssen sich umgehend an Ihren Arzt wenden. Schwere Symptome erfordern eine sofortige Notfallbehandlung.

- **wenn das Arzneimittel nicht mehr richtig wirkt (Blutungen werden nicht gestillt oder treten gehäuft auf).**

Bei Kindern und Jugendlichen, die zuvor noch nicht mit Faktor VIII behandelt wurden, kommt es sehr häufig (bei mehr als 1 von 10 Patienten) zur Bildung von Inhibitor-Antikörpern (siehe Abschnitt 2).

Bei Patienten, die bereits mit Faktor VIII behandelt wurden (mehr als 150 Behandlungstage), tritt dies nur gelegentlich auf (bei weniger als 1 von 100 Patienten). Wenn dies passiert, können Ihre Arzneimittel bzw. die Ihres Kindes möglicherweise nicht mehr richtig wirken, und es kommt zu unstillbaren Blutungen. Wenn dies eintritt, sollten Sie sofort Ihren Arzt kontaktieren.

Häufige Nebenwirkungen können bis zu 1 von 10 Personen betreffen.

Überempfindlichkeit, Fieber.

Gelegentliche Nebenwirkungen können bis zu 1 von 100 Personen betreffen.

Kribbeln oder Taubheit (Parästhesie), Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Schwindel, Atembeschwerden (Dyspnoe), Mundtrockenheit, Rückenschmerzen, Entzündung der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, unbestimmtes körperliches Unwohlsein (Malaise), hämorrhagische Anämie, Anämie, Brustschmerzen, nicht-neutralisierende Antikörper gegen Faktor VIII (bei vorbehandelten Patienten).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Vihuma aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umverpackungs- und Durchstechflaschen-Etikett nach EXP angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Bevor das Vihuma-Pulver zu einer Lösung zubereitet wird, kann es einmal für maximal einen Monat bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) aufbewahrt werden. Vermerken Sie das Datum, ab dem Sie Vihuma bei Raumtemperatur lagern, auf dem Umkarton des Produktes. Nachdem Vihuma bei Raumtemperatur gelagert wurde, dürfen Sie es nicht wieder im Kühlschrank lagern. Verwenden Sie die Lösung sofort nach der Zubereitung.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, falls Sie sichtbare Anzeichen von Beschädigungen an der Verpackung, insbesondere der Spritze und/oder der Durchstechflasche, bemerken.

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 Vihuma enthält

Pulver:

- Der Wirkstoff ist rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (Simoctocog alfa). Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 250, 500, 1000, 2000, 2500, 3000 oder 4000 I.E. Simoctocog alfa. Jede rekonstituierte Lösung enthält etwa 100, 200, 400, 800, 1000, 1200 oder 1600 I.E./mL Simoctocog alfa.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Saccharose, Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, Argininhydrochlorid, Natriumcitrat-Dihydrat, Poloxamer 188. Siehe Abschnitt 2, „Vihuma enthält Natrium“.

Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke

Wie Vihuma aussieht und Inhalt der Packung

Vihuma wird als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung bereitgestellt. Das Pulver ist eine weiße bis cremefarbene Substanz in einer gläsernen Durchstechflasche. Das Lösungsmittel ist Wasser für Injektionszwecke in einer gläsernen Fertigspritze. Die gebrauchsfertige Lösung ist klar, farblos und frei von Fremdkörpern.

Jede Packung Vihuma enthält:

- 1 Durchstechflasche mit Pulver mit 250, 500, 1000, 2000, 2500, 3000 oder 4000 I.E. Simoctocog alfa
- 1 Fertigspritze mit 2,5 mL Wasser für Injektionszwecke
- 1 Durchstechflaschen-Adapter
- 1 Flügelkanüle (Butterfly)
- 2 Alkoholtupfer

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Octapharma AB, Lars Forssells gata 23, 112 75 Stockholm, Schweden

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

Biotest AG (Germany)
Tél/Tel: +49 6103 801-0

България

Biotest AG (Germany)
Тел.: +49 6103 801-0

Česká republika

Biotest AG (Germany)
Tel: +49 6103 801-0

Danmark

Biotest AG (Germany)
Tlf: +49 6103 801-0

Deutschland

Biotest AG (Germany)
Tel: +49 6103 801-0

Lietuva

Biotest AG (Germany)
Tel: +49 6103 801-0

Luxembourg/Luxemburg

Biotest AG (Germany)
Tél/Tel: +49 6103 801-0

Magyarország

Biotest AG (Germany)
Tel: +49 6103 801-0

Malta

Biotest AG (Germany)
Tel: +49 6103 801-0

Nederland

Biotest AG (Germany)
Tel: +49 6103 801-0

Eesti

Biotest AG (Germany)
Tel: +49 6103 801-0

Ελλάδα

Biotest AG (Germany)
Τηλ: +49 6103 801-0

España

Biotest AG (Germany)
Tel: +49 6103 801-0

France

Biotest AG (Germany)
Tél: +49 6103 801-0

Hrvatska

Biotest AG (Germany)
Tel: +49 6103 801-0

Ireland

Biotest AG (Germany)
Tel: +49 6103 801-0

Ísland

Biotest AG (Germany)
Sími: +49 6103 801-0

Italia

Biotest AG (Germany)
Tel: +49 6103 801-0

Κύπρος

Biotest AG (Germany)
Τηλ: +49 6103 801-0

Latvija

Biotest AG (Germany)
Tel: +49 6103 801-0

Norge

Biotest AG (Germany)
Tlf: +49 6103 801-0

Österreich

Biotest Austria GmbH
Tel: +43 1 545 15 61-0

Polska

Biotest AG (Germany)
Tel: +49 6103 801-0

Portugal

Biotest AG (Germany)
Tel: +49 6103 801-0

România

Biotest AG (Germany)
Tel: +49 6103 801-0

Slovenija

Biotest AG (Germany)
Tel: +49 6103 801-0

Slovenská republika

Biotest AG (Germany)
Tel: +49 6103 801-0

Suomi/Finland

Biotest AG (Germany)
Puh/Tel: +49 6103 801-0

Sverige

Biotest AG (Germany)
Tel: +49 6103 801-0

United Kingdom (Northern Ireland)

Biotest AG (Germany)
Tel: +49 6103 801-0

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Bedarfstherapie

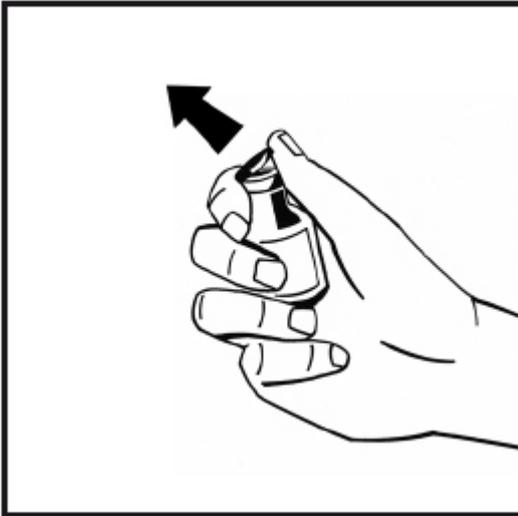
Die zu verabreichende Menge und die Häufigkeit der Verabreichung sollten sich immer nach der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall richten.

Im Falle der folgenden Blutungsereignisse sollte die Faktor VIII-Aktivität nicht unter die angegebene Plasmaaktivität (in % des Normalwerts oder I.E./dL) im entsprechenden Zeitraum fallen. Die Angaben in der nachstehenden Tabelle können als Dosierungsrichtwerte bei Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen verwendet werden.

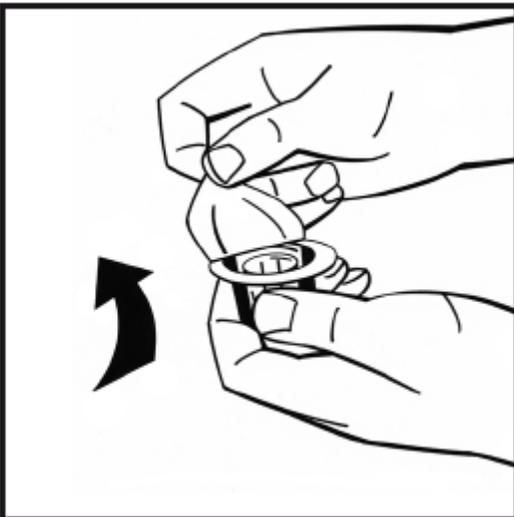
Schweregrad der Blutung / Art des chirurgischen Eingriffs	Erforderlicher Faktor VIII-Spiegel (%) (I.E./dL)	Häufigkeit der Anwendung (Stunden) / Dauer der Therapie (Tage)
<u>Blutung</u>		
Beginnende Gelenkblutungen, Muskelblutungen oder Blutungen im Mundbereich	20–40	Alle 12 bis 24 Stunden wiederholen. Mindestens 1 Tag, bis die durch Schmerzen erkennbare Blutung gestillt ist oder eine Heilung erreicht ist.
Größere Gelenkblutungen, Muskelblutung oder Hämatome	30–60	Infusion alle 12 bis 24 Stunden wiederholen, über 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und die akuten Beeinträchtigungen aufhören.
Lebensbedrohliche Blutungen	60–100	Infusion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis der Patient außer Gefahr ist.
<u>Chirurgischer Eingriff</u>		
Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktion	30–60	Alle 24 h, mindestens 1 Tag, bis eine Heilung eintritt.
Größere Eingriffe	80–100 (prä- und postoperativ)	Infusion alle 8-24 h wiederholen, bis eine angemessene Wundheilung erzielt ist. Dann die Therapie für mindestens 7 Tage weiterführen, um eine Faktor VIII-Aktivität von 30% bis 60% (I.E./dL) aufrechtzuerhalten.

ANLEITUNG ZUR VORBEREITUNG UND VERABREICHUNG

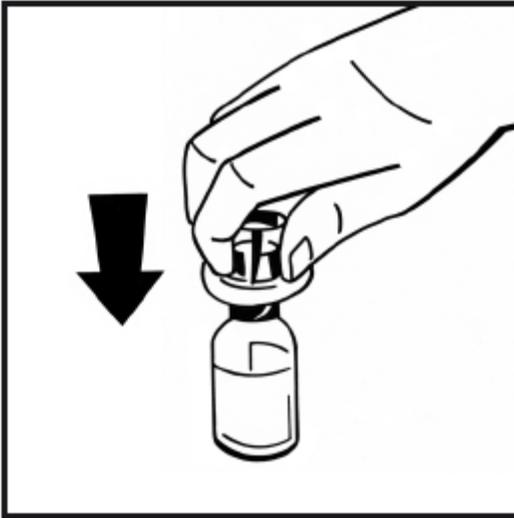
1. Bringen Sie die Lösungsmittelspritze (mit Wasser für Injektionszwecke) und das Pulver in der verschlossenen Durchstechflasche auf Zimmertemperatur. Sie können dazu die Behälter in den Händen halten, bis sie sich so warm wie Ihre Hände anfühlen. Wenden Sie keine andere Methode zum Aufwärmen der Durchstechflasche und der Fertigspritze an. Diese Temperatur muss während der Rekonstitution beibehalten werden.
2. Entfernen Sie den Flipp-off-Verschluss aus Plastik von der Durchstechflasche mit dem Pulver, so dass der mittlere Teil des Gummistopfens sichtbar wird. Entfernen Sie nicht den grauen Stopfen oder den Metallring (Bördelkappe) am oberen Ende der Durchstechflasche.



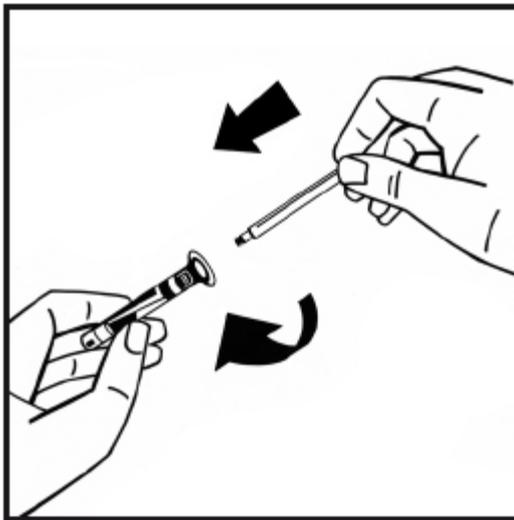
3. Wischen Sie den Gummistopfen der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer ab. Lassen Sie den Alkohol trocknen.
4. Ziehen Sie die Schutzfolie von der Verpackung des Durchstechflaschen-Adapters ab. Lassen Sie den Adapter in seiner Verpackung.



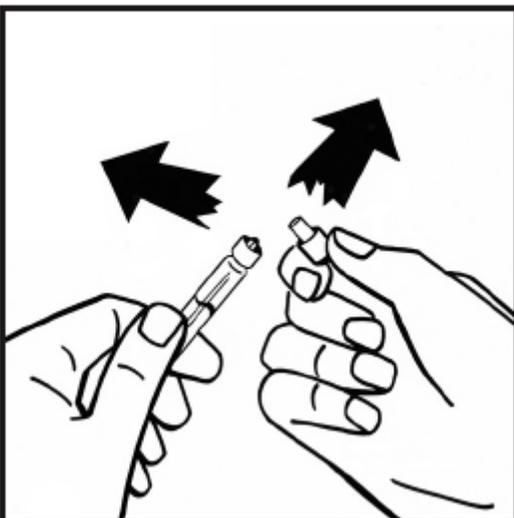
5. Stellen Sie die Durchstechflasche mit dem Pulver auf eine ebene Unterlage und halten Sie sie fest. Nehmen Sie den Adapter mit seiner Verpackung und platzieren Sie den Durchstechflaschen-Adapter mittig über dem Gummistopfen der Durchstechflasche mit dem Pulver. Drücken Sie die Adapterverpackung mit dem Adapter kräftig auf, bis der Adapterdorn den Gummistopfen durchdringt. Dabei rastet der Adapter auf der Durchstechflasche ein.



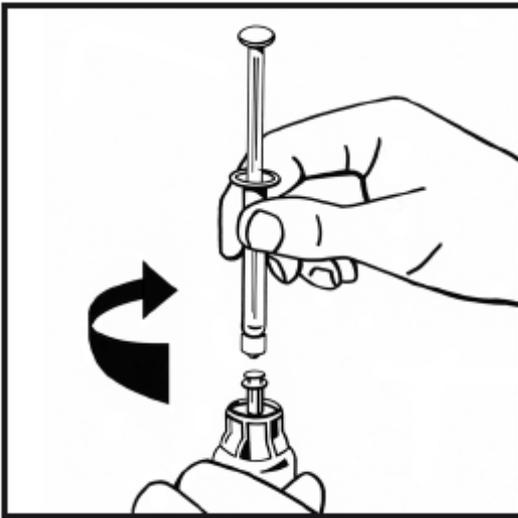
6. Ziehen Sie die Schutzfolie von der Verpackung der Fertigspritze ab. Halten Sie den Spritzenstempel am Ende und berühren Sie nicht den Schaft. Schrauben Sie das Ende des Spritzenstempels mit dem Gewinde auf den Kolben der Lösungsmittelspritze, indem Sie den Stempel im Uhrzeigersinn drehen, bis Sie einen leichten Widerstand spüren.



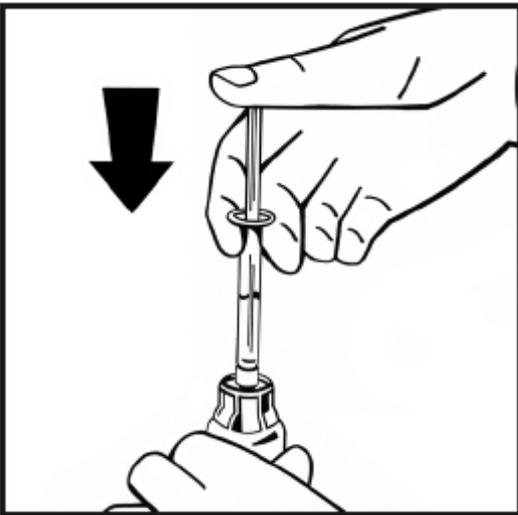
7. Brechen Sie die Spritzenkappe aus Plastik vom anderen Ende der Lösungsmittelspritze an der Perforation ab. Berühren Sie nicht die Innenseite der Kappe oder der Spritzenspitze.



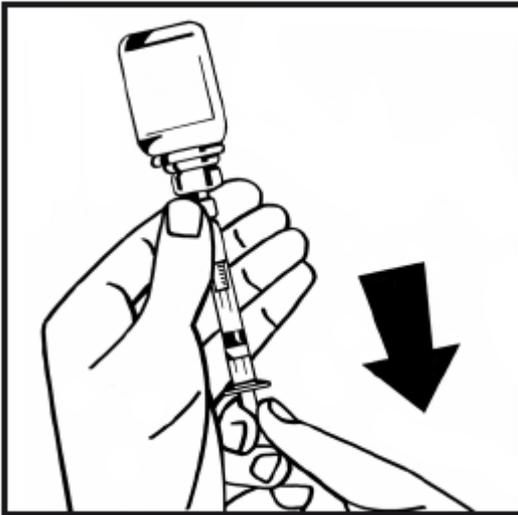
8. Entfernen Sie die Adapterverpackung oben an der Durchstechflasche und entsorgen Sie diese.
9. Verbinden Sie die Lösungsmittelspritze fest mit dem Durchstechflaschen-Adapter, indem Sie sie im Uhrzeigersinn drehen, bis ein Widerstand spürbar wird.



10. Injizieren Sie langsam das gesamte Lösungsmittel in die Durchstechflasche mit dem Pulver, indem Sie den Spritzenstempel nach unten drücken.



11. Zum Auflösen des Pulvers schwenken Sie die Durchstechflasche einige Male leicht im Kreis, ohne dabei die Spritze zu entfernen. Nicht schütteln. Warten Sie bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat.
12. Prüfen Sie die fertige Lösung vor der Verabreichung auf Partikel. Die Lösung sollte klar und farblos sein und frei von sichtbaren Partikeln. Verwenden Sie keine Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen enthalten.
13. Drehen Sie die mit der Spritze verbundene Durchstechflasche auf den Kopf und ziehen Sie die fertige Lösung langsam in die Spritze auf. Stellen Sie sicher, dass der gesamte Inhalt der Durchstechflasche in die Spritze überführt wird.



14. Ziehen Sie die gefüllte Spritze mit einer Drehbewegung der Durchstechflasche gegen den Uhrzeigersinn aus dem Durchstechflaschen-Adapter und werfen Sie die leere Durchstechflasche.
15. Die Lösung ist jetzt gebrauchsfertig und sollte umgehend verwendet werden. Nicht im Kühlschrank lagern.
16. Reinigen Sie die vorgesehene Injektionsstelle mit einem der mitgelieferten Alkoholtupfer.
17. Verbinden Sie das mitgelieferte Infusionsset mit der Spritze.
Führen Sie die Nadel der Flügelkanüle in die ausgewählte Vene ein, wie es Ihnen beigebracht wurde. Wenn Sie die Vene vor der Punktion gestaut haben, damit Sie sie besser sehen können, müssen Sie die Stauung öffnen, bevor Sie mit der Injektion der Lösung beginnen.
Es darf kein Blut in die Spritze zurückfließen. Dieses könnte gerinnen und die Spritze verstopfen, so dass Sie nicht die korrekte Dosis injizieren können.
18. Injizieren Sie die Lösung langsam in die Vene. Die Injektionsgeschwindigkeit sollte höchstens 4 mL pro Minute betragen.

Wenn Sie mehr als eine Durchstechflasche mit Pulver für eine Behandlung benötigen, können Sie dieselbe Flügelkanüle des Infusionssets noch einmal verwenden. Der Durchstechflaschen-Adapter und die Spritze sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.