

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Vihuma 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
Vihuma 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
Vihuma 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
Vihuma 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
Vihuma 2500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
Vihuma 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
Vihuma 4000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### Vihuma 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 250 IU ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNK), simoktokoga alfa.

Nakon rekonstitucije, Vihuma 250 IU sadrži približno 100 IU/ml ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNK), simoktokoga alfa.

### Vihuma 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 500 IU ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNK), simoktokoga alfa.

Nakon rekonstitucije, Vihuma 500 IU sadrži približno 200 IU/ml ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNK), simoktokoga alfa.

### Vihuma 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 1000 IU ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNK), simoktokoga alfa.

Nakon rekonstitucije, Vihuma 1000 IU sadrži približno 400 IU/ml ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNK), simoktokoga alfa.

### Vihuma 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 2000 IU ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNK), simoktokoga alfa.

Nakon rekonstitucije, Vihuma 2000 IU sadrži približno 800 IU/ml ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNK), simoktokoga alfa.

### Vihuma 2500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 2500 IU ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNK), simoktokoga alfa.

Nakon rekonstitucije, Vihuma 2500 IU sadrži približno 1000 IU/ml ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNK), simoktokoga alfa.

### Vihuma 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 3000 IU ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNK), simoktokoga alfa.

Nakon rekonstitucije, Vihuma 3000 IU sadrži približno 1200 IU/ml ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNK), simoktokoga alfa.

### Vihuma 4000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 4000 IU ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNK), simoktokoga alfa.

Nakon rekonstitucije, Vihuma 4000 IU sadrži približno 1600 IU/ml ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNK), simoktokoga alfa.

Potentnost (IU – međunarodne jedinice) se određuje kromogenim testom prema Europskoj farmakopeji. Specifična aktivnost lijeka Vihuma je približno 9500 IU/mg proteina.

Simoktokog alfa (ljudski koagulacijski faktor VIII (rDNK)) je pročišćeni protein koji ima 1440 aminokiselina. Slijed aminokiselina je usporediv s oblikom 90 + 80 kDa ljudskog plazmatskog faktora VIII (tj. s izbrisanim B-domenom). Vihuma se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNK u genetski modificiranim stanicama bubrega ljudskog embrija 293F. Lijeku tijekom postupka proizvodnje i konačnom lijeku nisu dodane tvari životinjskog ili ljudskog podrijetla.

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml rekonstituirane otopine sadrži 7,35 mg natrija (18,4 mg natrija po bočici).  
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak: rastresit prašak bijele do prljavo bijele boje.

Otapalo: bistra, bezbojna tekućina.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1 Terapijske indikacije**

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII). Vihuma se može primjenjivati kod svih dobnih skupina.

#### **4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje mora biti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju hemofilije.

#### Praćenje liječenja

Tijekom liječenja preporučuje se odgovarajuće određivanje razine faktora VIII kao vodiča za određivanje doze koja će se primijeniti i učestalost ponovljenih infuzija. Moguće su razlike u odgovoru pojedinačnih bolesnika na faktor VIII u smislu razlika u poluvijeku lijeka te *in vivo* povrata. Doza temeljena na tjelesnoj težini može zahtijevati prilagodbu u bolesnika s pre niskom ili prekomjernom tjelesnom težinom. Osobito je u slučaju većih kirurških zahvata neophodno precizno praćenje nadomjesne terapije ispitivanjem koagulacije (aktivnosti faktora VIII u plazmi).

Kada se za određivanje aktivnosti faktora VIII u uzorcima krvi bolesnika koristi *in vitro* jednofazni test zgrušavanja temeljen na aktiviranom parcijalnom tromboplastinskom vremenu (aPTT), na rezultate aktivnosti faktora VIII u plazmi mogu značajno utjecati vrsta reagensa za aPTT kao i referentni standard primijenjen u testu. Također može doći do značajnih odstupanja između rezultata testa postignutih pomoću jednofaznog testa zgrušavanja temeljenog na aPTT-u i kromogenog testa prema Europskoj farmakopeji. To je naročito važno pri mijenjanju laboratorija i/ili reagensa primijenjenih u testu.

#### Doziranje

Doza i trajanje nadomjesne terapije ovise o izraženosti nedostatka faktora VIII, lokaciji i opsegu krvarenja te o bolesnikovu kliničkom stanju.

Broj jedinica faktora VIII koje se primjenjuju izražen je u međunarodnim jedinicama (International Units – IU), u skladu s trenutačnim standardom koncentrata Svjetske zdravstvene organizacije za lijekove s faktorom VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražena je u obliku postotka (u odnosu na

normalnu ljudsku plazmu) ili po mogućnosti u međunarodnim jedinicama (prema međunarodnom standardu za faktor VIII u plazmi).

Jedna međunarodna jedinica (IU) aktivnosti faktora VIII jednaka je količini faktora VIII u jednom ml normalne ljudske plazme.

#### Liječenje prema potrebi

Izračun potrebne doze faktora VIII temelji se na empirijskom nalazu da 1 međunarodna jedinica (IU) faktora VIII po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za otprilike 2% normalne aktivnosti ili 2 IU/dl. Potrebna doza određuje se uporabom sljedeće formule:

Potrebne jedinice = tjelesna težina (kg) x željeno povećanje faktora VIII (%) (IU/dl) x 0,5 (IU/kg po IU/dl)

Očekivano povećanje faktora VIII (% u odnosu na normalni) =  $\frac{2 \times \text{primijenjene IU}}{\text{tjelesna težina (kg)}}$

Količina koja se primjenjuje i učestalost primjene moraju uvijek biti individualno prilagođeni kliničkoj učinkovitosti u pojedinom slučaju.

U slučaju sljedećih pojava krvarenja, aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod određene razine aktivnosti u plazmi (u % u odnosu na normalnu ili IU/dl) u odgovarajućem razdoblju. Koristite sljedeću tablicu kao vodič za doziranje u slučajevima krvarenja i tijekom operacije.

<b>Stupanj krvarenja/ Vrsta kirurškog zahvata</b>	<b>Potrebna razina faktora VIII (%) (IU/dl)</b>	<b>Učestalost doza (sati)/ Trajanje liječenja (dani)</b>
<u>Krvarenje</u>		
Rana hemartroza, krvarenje u mišiće ili krvarenje u usnoj šupljini	20 – 40	Ponovite svakih 12 – 24 sati najmanje 1 dan, dok se ne zaustavi epizoda krvarenja na koju upućuje bol ili dok ne dođe do zacjeljivanja.
Izraženija hemartroza, krvarenje u mišiće ili hematoma	30 – 60	Ponovite infuziju svakih 12 – 24 sati u razdoblju od 3 do 4 dana ili dulje, dok bol i akutna onesposobljenost ne prestanu.
Krvarenja opasna po život	60 – 100	Ponovite infuziju svakih 8 – 24 sati dok ne dođe do poboljšanja.
<u>Kirurški zahvati</u>		
Manji kirurški zahvat uključujući vađenje zuba	30 – 60	Svaka 24 sata, najmanje 1 dan, dok se ne postigne zacjeljivanje.
Veći kirurški zahvat	80 – 100 (preoperativno i postoperativno)	Ponovite infuziju svakih 8 – 24 sati do odgovarajućeg cijeljenja rane, a zatim nastavite liječenje najmanje 7 dana radi održavanja aktivnosti faktora VIII od 30% do 60% (IU/dl).

#### Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja u bolesnika s teškom hemofilijom A, uobičajena doza iznosi od 20 do 40 IU faktora VIII po kg tjelesne težine u intervalima od svaka 2 do 3 dana. Režim se može prilagoditi na temelju odgovora bolesnika.

U nekim slučajevima, posebno kod mlađih bolesnika, mogu biti potrebni manji intervali između doza ili veće doze.

#### Pedijatrijska populacija

Doziranje je jednako u djece, adolescenata i odraslih, međutim, kod djece i adolescenata mogu biti potrebni kraći intervali doziranja ili veće doze. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2.

#### Način primjene

Vihuma je namijenjen za intravensku primjenu.

Preporuča se da primjena ne premašuje 4 ml po minuti.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

#### Preosjetljivost

Kao i kod svakog lijeka za intravensku primjenu koji sadrži proteine, moguće su alergijske reakcije preosjetljivosti. Pored faktora VIII, Vihuma sadrži proteine ljudskih stanica domaćina u tragovima. Ako se pojave simptomi preosjetljivosti, potrebno je savjetovati bolesnike da smjesta moraju prekinuti s primjenom lijeka i obratiti se svom liječniku. Bolesnike je potrebno informirati o ranim simptomima i znakovima reakcija preosjetljivosti kao što su osip, generalizirana urtikarija, stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, hipotenzija i anafilaksija.

U slučaju šoka potrebno je primijeniti standardno medicinsko liječenje šoka.

#### Inhibitori

Stvaranje neutralizirajućih antitijela (inhibitora) na faktor VIII poznata je komplikacija u liječenju osoba s hemofilijom A. Ti inhibitori su obično IgG imunoglobulini koji djeluju protiv prokoagulacijske aktivnosti faktora VIII, a njihova količina se određuje u Bethesda jedinicama (BU) po ml plazme pomoću modificiranog testa. Rizik od razvijanja inhibitora u korelaciji je s težinom bolesti kao i s izloženošću faktoru VIII i najveći je unutar prvih 50 dana izloženosti, ali traje tijekom cijelog života iako je rizik manje čest.

Primijećeni su slučajevi ponovne pojave inhibitora (nizak titar) nakon prelaska s jednog lijeka koji sadrži faktor VIII na drugi u prethodno liječenih bolesnika s više od 100 dana izloženosti, koji su u prijašnjoj povijesti bolesti imali razvoj inhibitora. Stoga se preporučuje pažljivo pratiti sve bolesnike na pojavu inhibitora nakon svakog prelaska s jednog lijeka na drugi.

Klinički značaj razvoja inhibitora ovisit će o titru inhibitora, pri čemu inhibitori s niskim titrom koji su prolazno prisutni ili ostaju stalno niskog titra, predstavljaju manji rizik za pojavu nedovoljnog kliničkog odgovora u odnosu na inhibitore s visokim titrom.

Općenito, sve bolesnike liječene lijekovima koji sadrže koagulacijski faktor VIII potrebno je pažljivo pratiti na razvoj inhibitora pomoću odgovarajućih kliničkih pregleda i laboratorijskih testova. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili ako se krvarenje ne može kontrolirati primjenom odgovarajuće doze, potrebno je napraviti ispitivanje na prisutnost inhibitora faktora VIII. U bolesnika s visokim razinama inhibitora, terapija faktorom VIII možda neće biti učinkovita te je

potrebno razmotriti druge terapijske opcije. Liječenje takvih bolesnika trebaju voditi liječnici s iskustvom u liječenju hemofilije i inhibitora faktora VIII.

#### Kardiovaskularni događaji

U bolesnika s postojećim kardiovaskularnim faktorima rizika, nadomjesna terapija faktorom VIII može povećati kardiovaskularni rizik.

#### Komplikacije povezane s kateterom

Ako postoji potreba za centralnim venskim kateterom, potrebno je razmotriti rizik od komplikacija povezanih s takvim uređajem, uključujući lokalne infekcije, bakterijemiju i trombozu na mjestu ulaska katetera.

#### Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza odnose se na odrasle i djecu i adolescente.

#### Napomene povezane s pomoćnom tvari (sadržaj natrija)

Ovaj lijek sadrži 18,4 mg natrija po bočici, što odgovara 0,92% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija za lijek Vihuma.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

Nisu provedena ispitivanja na životinjama za faktor VIII.

Zbog rijetke pojave hemofilije A kod žena nema dostupnih iskustva u pogledu primjene faktora VIII tijekom trudnoće i dojenja. Stoga se faktor VIII smije koristiti tijekom trudnoće i dojenja samo ako je to jasno indicirano. Nema podataka o plodnosti.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Vihuma ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Kod primjene pripravaka s faktorom VIII u rijetkim slučajevima su uočene reakcije preosjetljivosti ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, osjećaj žarenja i peckanja na mjestu infuzije, zimicu, navale crvenila, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, osip, nemir, tahikardiju, stezanje u prsištu, trnce, urtikariju, uključujući generaliziranu urtikariju, povraćanje, piskanje pri disanju) koje se u nekim slučajevima mogu razviti u tešku anafilaksiju (uključujući anafilaktički šok).

Do razvoja neutralizirajućih antitijela (inhibitora) može doći u bolesnika s hemofilijom A koji su liječeni faktorom VIII, uključujući lijek Vihuma. Ako se pojave takvi inhibitori, stanje će se manifestirati kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima se preporučuje kontaktirati specijalizirani centar za hemofiliju.

#### Tablični popis nuspojava

Tablica 1 u nastavku usklađena je s MedDRA klasifikacijom organskih sustava (klasifikacije organskih sustava i razine preporučenih pojmova). Učestalosti se temelje na izvještajima iz kliničkih ispitivanja s ukupno 355 jedinstvenih ispitanika s teškom hemofilijom A od kojih su 247 bili prethodno liječeni bolesnici (engl. *previously treated patients*, PTPs), a 108 su bili prethodno neliječeni bolesnici (engl. *previously untreated patients*, PUPs).

Učestalosti su procijenjene na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane silaznim redoslijedom ozbiljnosti.

**Tablica 1. Učestalost nuspojava u kliničkim ispitivanjima**

Standardna MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Anemija Inhibicija faktora VIII  Hemoragična anemija	Manje često* Manje često (PTPs) <sup>#</sup> Vrlo često (PUPs) <sup>#</sup> Manje često*
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost	Često*
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica Parestezija Glavobolja	Manje često* Manje često* Manje često*
Poremećaji uha i labirinta	Vrtoglavica	Manje često*
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Dispneja	Manje često*
Poremećaji probavnog sustava	Suhoća usta	Manje često*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bol u leđima	Manje često*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Pireksija Bol u prsištu Upala na mjestu injekcije Bol na mjestu injekcije Malaksalost	Često* Manje često* Manje često* Manje često* Manje često*
Pretrage	Stvaranje neneutralizirajućih antitijela (u PTPs)	Manje često*

\* Izračunato kao broj bolesnika s nuspojavom na ukupni broj od 355 bolesnika u ispitivanju od kojih je 247 bilo prethodno liječenih bolesnika (PTPs), a 108 prethodno neliječenih bolesnika (PUPs).

<sup>#</sup> Učestalost se temelji na ispitivanjima sa svim lijekovima s faktorom VIII koja su uključivala bolesnike s teškom hemofilijom A. PTPs = prethodno liječeni bolesnici (engl. *previously-treated patients*), PUPs = prethodno neliječeni bolesnici (engl. *previously-untreated patients*)

#### Opis odabranih nuspojava

Neneutralizirajuća antitijela na faktor VIII su opažena u jednog odraslog bolesnika (vidjeti Tablicu 1). Uzorak je testiran u središnjem laboratoriju s osam razrjeđenja. Rezultat je bio pozitivan samo pri faktoru razrjeđenja 1, a titar antitijela bio je vrlo nizak. Inhibicijsko djelovanje izmjereno prema modificiranom testu Bethesda nije otkriveno kod ovog bolesnika. Kod ovog bolesnika nije bilo utjecaja na kliničku djelotvornost i *in vivo* povrat za lijek Vihuma.

#### Pedijatrijska populacija

Pretpostavlja se da su učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece i adolescenata jednaki kao u odraslih.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: [navedenog u Dodatku V](#).

## 4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antihemoragici: faktor zgrušavanja krvi VIII, ATK oznaka: B02BD02.

Spoj faktor VIII/von Willebrandov faktor sastoji se od dvije molekule (faktor VIII i von Willebrandov faktor) s različitim fiziološkim funkcijama. Nakon infuzije bolesniku s hemofilijom faktor VIII veže se na von Willebrandov faktor u bolesnikovoj cirkulaciji. Aktivirani faktor VIII djeluje kao kofaktor aktiviranom faktoru IX te ubrzava pretvorbu faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin tada pretvara fibrinogen u fibrin i omogućuje stvaranje ugruška. Hemofilija A je spolno vezani nasljedni poremećaj zgrušavanja krvi koji nastaje zbog smanjene razine faktora VIII:C i rezultira obilnim krvarenjem u zglobove, mišiće ili unutarnje organe, bilo spontano ili kao rezultat slučajne ili kirurške traume. Nadomjesnom terapijom povećava se razina faktora VIII u plazmi, a time se omogućuje privremeno ispravljanje nedostatka faktora VIII i liječenje povećane sklonosti krvarenju.

#### Populacija odraslih i adolescenata u dobi od 12 - 65 godina

*Profilaksa:* U kliničkom ispitivanju na 32 odrasla bolesnika s teškom hemofilijom A, medijan potrošnje lijeka Vihuma za potrebe profilakse iznosio je 468,7 IU/kg/mjesec.

*Liječenje krvarenja:* Medijan doze za liječenje epizoda probojnih krvarenja iznosio je 33,0 IU/kg u bolesnika liječenih profilaksom. U drugom kliničkom ispitivanju 22 su odrasla bolesnika liječena prema potrebi. Ukupno je liječeno 986 epizoda krvarenja sa medijanom doze od 30,9 IU/kg. Općenito, za slabija krvarenja bile su potrebne nešto manje doze, a za obilnija krvarenja bili su potrebni do tri puta veći medijani doze.

*Individualizirana profilaksa:* Individualizirana profilaksa na temelju farmakokinetike bila je ocijenjena u 66 odraslih prethodno liječenih bolesnika s teškom hemofilijom A. Nakon faze standardne profilakse od 1-3 mjeseca (doziranje svaki drugi dan ili 3 puta tjedno), 44 (67%) bolesnika bilo je prebačeno na režim doziranja temeljen na njihovoj farmakokinetičkoj procjeni, a 40 bolesnika je završilo 6-mjesečnu profilaksu sukladno dodijeljenoj shemi doziranja i liječenja. Od tih bolesnika, njih 34 (85%) bilo je liječeno dvaput tjedno ili rjeđe. 33 (82,5%) bolesnika nije doživjelo nikakva krvarenja, a 36 (90,0%) bolesnika nije imalo spontana krvarenja. Srednja vrijednost  $\pm$  SD analizirane stope krvarenja bila je  $1,2 \pm 3,9$ , a srednja vrijednost  $\pm$  SD doze bila je  $52,2 \pm 12,2$  IU/kg po injekciji i  $99,7 \pm 25,6$  IU/kg tjedno.

Potrebno je napomenuti da analizirana stopa krvarenja (engl. *annualised bleeding rate*, ABR) nije usporediva između različitih koncentrata faktora i između različitih kliničkih ispitivanja.

#### Pedijatrijska populacija

Podaci su dobiveni za 29 prethodno liječene djece između 2 i 5 godina, 31 dijete između 6 i 12 godina te jednog adolescenta u dobi od 14 godina. Medijan doze po profilaktičkoj infuziji iznosio je 37,8 IU/kg. Dvadeset bolesnika koristilo je medijan doze veći od 45 IU/kg. Medijan potrošnje lijeka Vihuma za potrebe profilakse po mjesecu iznosio je 521,9 IU/kg. Veći medijan doze lijeka Vihuma bio je potreban za liječenje krvarenja u djece (43,9 IU/kg) u odnosu na odrasle (33,0 IU/kg) te je veći medijan doze bio potreban za liječenje srednjih do obilnih krvarenja u odnosu na slabija krvarenja (78,2 IU/kg naspram 41,7 IU/kg). Za mlađu djecu općenito su bili potrebni veći medijani doze (6-12 godina: 43,9 IU/kg; 2 – 5 godina: 52,6 IU/kg). Ove rezultate potvrdilo je dugoročno praćenje 49 od te djece koja su bila liječena tijekom dodatnog razdoblja s medijanom od približno 30 mjeseci (raspon od 9,5 do 52 mjeseci); tijekom tog razdoblja 45% djece nije imalo spontana krvarenja.

Iz prospektivnog otvorenog kliničkog ispitivanja dobiveni su podaci od 108 prethodno neliječenih bolesnika s teškom hemofilijom A (<1% FVIII:C). U većine bolesnika profilaktičko liječenje je započeto nakon pojave prve epizode krvarenja koje je zahtijevalo liječenje.



## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Populacija odraslih

**Tablica 2. Farmakokinetički parametri za Vihuma (Doza: 50 IU/kg) u prethodno liječenih odraslih bolesnika (u dobi od 18 do 65 godina) s teškom hemofilijom A (n = 20)**

Farmakokinetički parametar	Kromogeni test	
	Srednja vrijednost ± SD	Medijan (raspon)
AUC (h*IU/ml)	22,6 ± 8,0	22,3 (8,4 – 38,1)
T <sub>1/2</sub> (h)	14,7 ± 10,4	12,5 (5,4 – 55,6)
IVP (%/IU/kg)	2,5 ± 0,4	2,5 (1,7 – 3,2)
CL (ml/h/kg)	3,0 ± 1,2	2,7 (1,5-6,4)

AUC = Površina ispod krivulje (FVIII:C), T<sub>1/2</sub> = Terminalni poluvijek,  
IVP = Inkrementalni *in vivo* povrat, CL = Klirens, SD = standardna devijacija

**Tablica 3. Farmakokinetički parametri za Vihuma (Doza: 50 IU/kg) u prethodno liječene djece u dobi od 6 do 12 godina s teškom hemofilijom A (n = 12)**

Farmakokinetički parametar	Kromogeni test	
	Srednja vrijednost ± SD	Medijan (raspon)
AUC (h*IU/ml)	13,2 ± 3,4	12,8 (7,8 – 19,1)
T <sub>1/2</sub> (h)	10,0 ± 1,9	9,9 (7,6 – 14,1)
IVP (%/IU/kg)	1,9 ± 0,4	1,9 (1,2 – 2,6)
CL (ml/h/kg)	4,3 ± 1,2	4,2 (2,8 - 6,9)

AUC = Površina ispod krivulje (FVIII:C), T<sub>1/2</sub> = Terminalni poluvijek,  
IVP = Inkrementalni *in vivo* povrat, CL = Klirens, SD = standardna devijacija

**Tablica 4. Farmakokinetički parametri za Vihuma (Doza: 50 IU/kg) u prethodno liječene djece u dobi od 2 do 5 godina s teškom hemofilijom A (n = 13)**

Farmakokinetički parametar	Kromogeni test	
	Srednja vrijednost ± SD	Medijan (raspon)
AUC (h*IU/ml)	11,7 ± 5,3	10,5 (4,9 – 23,8)
T <sub>1/2</sub> (h)	9,5 ± 3,3	8,2 (4,3 – 17,3)
IVP (%/IU/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 = Površina ispod krivulje (FVIII:C), T<sub>1/2</sub> = Terminalni poluvijek,  
IVP = Inkrementalni *in vivo* povrat, CL = Klirens, SD = standardna devijacija

### Pedijatrijska populacija

Kao što je poznato iz literature, povrat i poluvijek bili su manji u mlađe djece nego u odraslih, a klirens je bio veći, što bi djelomično moglo biti uzrokovano utvrđenim većim volumenom plazme po kilogramu tjelesne težine u mlađih bolesnika.

### Podskupine po težini

**Tablica 5. Farmakokinetički parametri za Vihuma po težini (Doza: 50 IU/kg) u prethodno liječenih odraslih bolesnika (u dobi od 18 do 65 godina) s teškom hemofilijom A (n = 20)**

Farmakokinetički parametar	Svi (n=20)	Normalna težina (n=14)	Prekomjerna tjelesna težina (n=4)	Pretilost (n=2)
	<b>Kromogeni test Srednja vrijednost ± SD</b>			
AUC(h*IU/ml)	22,6 ± 8,0	20,4 ± 6,9	24,9 ± 8,9	33,5 ± 6,5

T <sub>1/2</sub> (h)	14,7 ± 10,4	14,7 ± 12,1	13,4 ± 5,9	17,2 ± 4,8
IVP (%/IU/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
<b>Kromogeni test Medijan (raspon)</b>				
AUC(h*IU/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 <sub>1/2</sub> (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)
IVP (%/IU/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)

Normalna težina: ITM 18,5 – 25 kg/m<sup>2</sup>, Prekomjerna tjelesna težina: ITM 25 – 30 kg/m<sup>2</sup>, Pretilost: ITM > 30 kg/m<sup>2</sup>, SD = standardna devijacija

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim ispitivanjima lijek Vihuma se koristio za siguran i učinkovit povrat hemostaze u pasa s hemofilijom. Toksikološka ispitivanja pokazala su dobru podnošljivost lokalne intravenske primjene i sistemske izloženosti kod laboratorijskih životinja (štakora i makaki majmuna).

Posebna ispitivanja s dugoročnom ponovljenom primjenom kao što su reproduktivna toksičnost, kronična toksičnost i karcinogenost nisu provedena za lijek Vihuma zbog imunološkog odgovora na heterologe proteine u svih neljudskih vrsti sisavaca.

Nisu provedena ispitivanja mutagenog potencijala lijeka Vihuma.

Procjene *ex vivo* uporabom komercijalnog kompleta za ispitivanje radi kvantifikacije odgovora T-stanica na proteinske terapeutike ukazuju na nizak rizik od imunogenosti.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

#### Prašak

Saharoza  
Natrijev klorid  
Kalcijev klorid dihidrat  
Argininklorid  
Natrijev citrat dihidrat  
Poloksamer 188

#### Otapalo

Voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

Koristite isključivo isporučene setove za injekcije jer adsorpcija ljudskog faktora zgrušavanja VIII na unutarnje površine neke opreme za injekcije može dovesti do neuspjeha liječenja.

### 6.3 Rok valjanosti

#### Neotvorena bočica

2 godine

Unutar roka valjanosti lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 1 mjeseca. Kada se jednom izvadi iz hladnjaka, lijek se više ne smije vraćati u hladnjak. Zabilježite datum početka čuvanja lijeka na sobnoj temperaturi na kutiji lijeka.

#### Nakon rekonstitucije

Nakon rekonstitucije dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost u trajanju od 24 sata, ako se lijek čuva na sobnoj temperaturi.

S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno primijeniti odmah nakon rekonstitucije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene su odgovornost korisnika.

Čuvajte rekonstituiranu otopinu na sobnoj temperaturi. Ne odlagati u hladnjak nakon rekonstitucije.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Za čuvanje na sobnoj temperaturi i uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Jedno pakiranje sadrži:

- 1 bočicu praška s 250, 500, 1000, 2000, 2500, 3000 ili 4000 IU simoktokoga alfa u staklenoj (tip 1) bočici, zatvorenoj čepom obloženim bromobutilom i aluminijskim prstenom s *flip-off* zatvaračem
- Otopalo: 1 napunjena štrcaljka od borosilikatnog stakla koja sadrži 2,5 ml vode za injekcije
- 1 sterilan nastavak za bočicu za rekonstituciju s 1 iglom s krilcima i 2 jastučića natopljena alkoholom

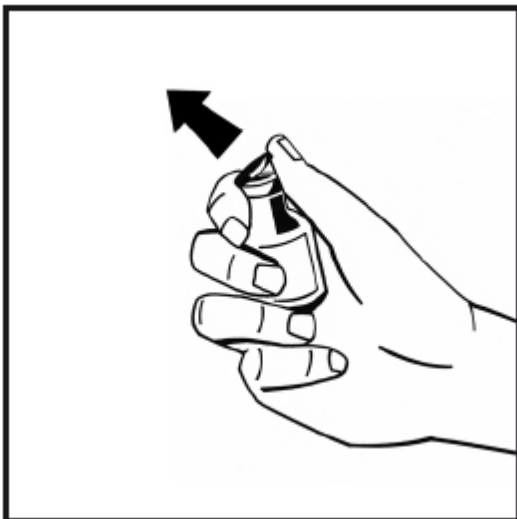
### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Prašak se mora rekonstituirati isključivo s isporučenim otopalom (2,5 ml vode za injekcije) pomoću isporučenog seta za injekcije. Nježno zakrećite bočicu dok se ne otopi sav prašak. Nakon rekonstitucije, izvucite otopinu natrag u štrcaljku.

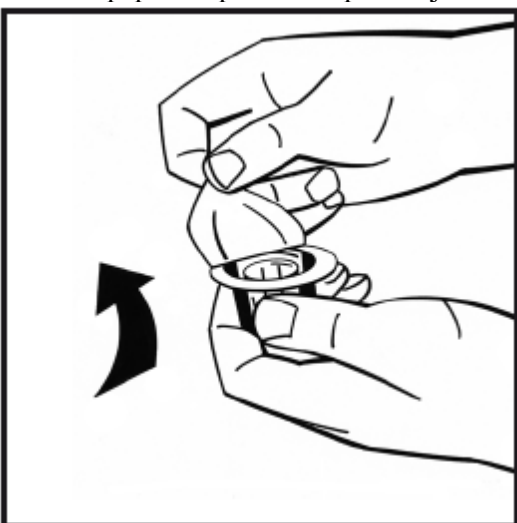
Prije primjene vizualno pregledajte rekonstituirani lijek i provjerite da ne sadrži čestice te da nije došlo do promjene boje. Rekonstituirani lijek je bistra, bezbojna otopina bez vidljivih čestica, s pH vrijednosti od 6,5 do 7,5. Nemojte primjenjivati otopine koje su mutne ili imaju talog.

#### Upute za pripremu i primjenu

1. Pričekajte da štrcaljka s otopalom (voda za injekcije) i prašak u zatvorenoj bočici dosegnu sobnu temperaturu. To možete postići tako da ih držite u šaci dok ne osjetite da su jednako topli kao vaši dlanovi. Nemojte zagrijavati bočicu i napunjenu štrcaljku ni na koji drugi način. Održavajte tu temperaturu tijekom rekonstitucije.
2. Uklonite plastični zatvarač s bočice s praškom tako da se vidi središnji dio gumenog čepa. Nemojte uklanjati sivi čep ili metalni prsten na vrhu bočice.



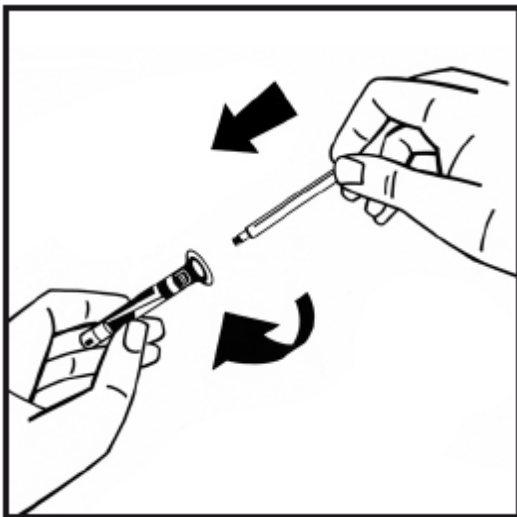
3. Obrišite vrh bočice jastučićem natopljenim alkoholom. Pustite da se alkohol osuši.
4. Uklonite papirnati pokrov na pakiranju s nastavkom za bočicu. Ostavite nastavak u pakiranju.



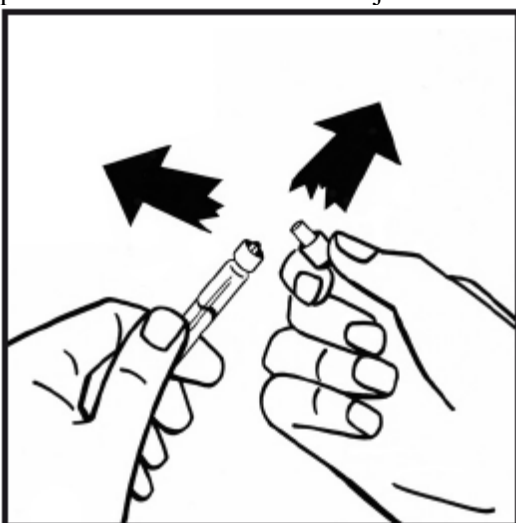
5. Stavite bočicu s praškom na ravnu površinu i pridržite je. Uzmite pakiranje s nastavkom i postavite nastavak za bočicu iznad središta gumenog čepa bočice s praškom. Čvrsto pritisnite pakiranje s nastavkom prema dolje dok šiljak nastavka ne probode gumeni čep. Na kraju postupka nastavak je namješten na bočicu.



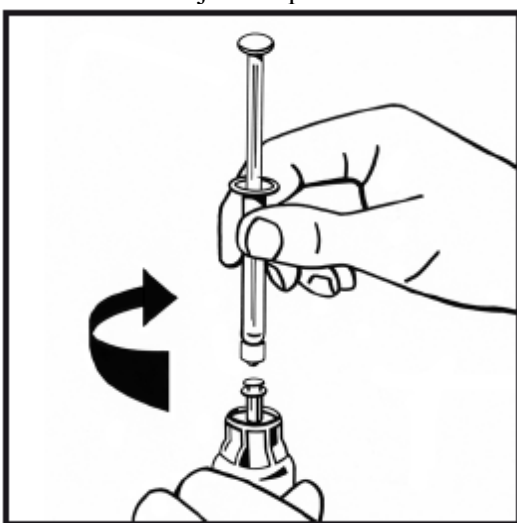
6. Uklonite papirnati pokrov s pakiranja napunjene štrcaljke. Uхватite kraj potisnog klipa i nemojte dodirivati vrh klipa. Zavrните kraj s navojima potisnog klipa na čep štrcaljke s otapalom okretanjem potisnog klipa u smjeru kazaljke na satu dok ne osjetite blagi otpor.



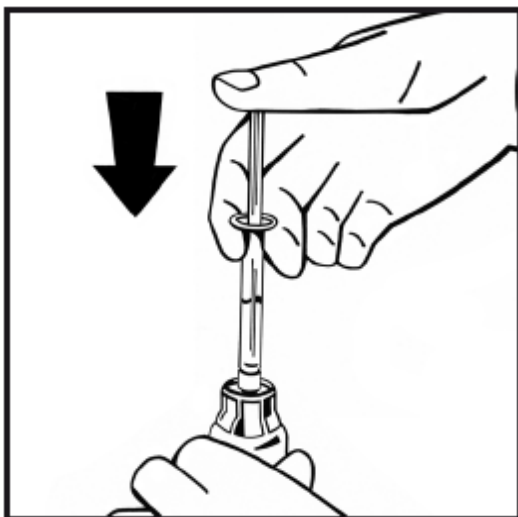
7. Odvojite sigurnosni plastični vršak s drugog kraja štrcaljke s otapalom tako da slomite perforirani dio zatvarača. Nemojte dodirivati unutrašnjost zatvarača ili vršak štrcaljke.



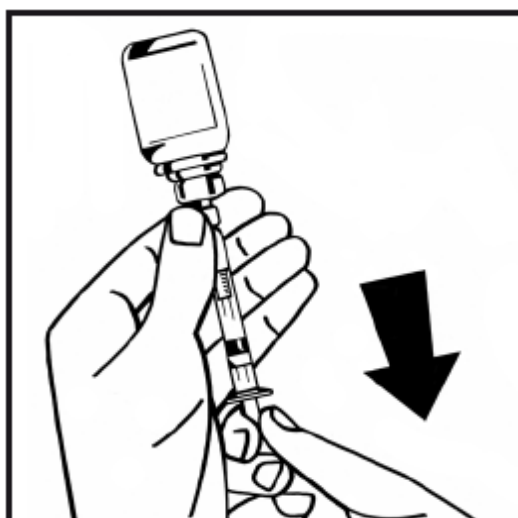
8. Uklonite pakiranje nastavka s vrha bočice i bacite ga u otpad.
9. Čvrsto spojite štrcaljku s otapalom na nastavak za bočicu tako da je okrećete u smjeru kazaljke na satu dok ne osjetite otpor.



10. Polako ubrizgajte sve otapalo u bočicu s praškom tako da pritisnete potisni klip.



11. Ne uklanjajući štrcaljku nježno pomaknite ili okrenite bočicu u krug nekoliko puta da biste otopili prašak. Nemojte tresti. Pričekajte da se otopi sav prašak.
12. Prije primjene provjerite postoje li čestice u dobivenoj otopini rekonstituiranog lijeka. Otopina mora biti bistra i bezbojna i gotovo u potpunosti bez vidljivih čestica. Ne koristite otopine koje su mutne ili imaju talog.
13. Okrenite naopako bočicu koja je pričvršćena na štrcaljku i polako uvucite dobivenu otopinu u štrcaljku. Provjerite jeste li čitav sadržaj bočice uvukli u štrcaljku.



14. Odvojite napunjenu štrcaljku od nastavka za bočicu okretanjem bočice u smjeru suprotnom od kazaljke na satu i zatim bacite praznu bočicu.
15. Otopina je sada spremna i potrebno ju je odmah primijeniti. Ne odlagati u hladnjak.
16. Očistite željeno mjesto ubrizgavanja jednim od isporučenih jastučića natopljenih alkoholom.
17. Pričvrstite isporučeni infuzijski set na štrcaljku.  
Uvedite iglu infuzijskog seta u željenu venu kako ste naučili. Ako ste koristili traku za podvezivanje radi postizanja bolje vidljivosti vene, uklonite je prije nego što započnete s ubrizgavanjem otopine.  
Nemojte dopustiti da krv potječe natrag u štrcaljku, jer se može zgrušati i začepiti štrcaljku te time onemogućiti injiciranje ispravne doze.
18. Polako ubrizgajte otopinu u venu, brzinom do 4 ml po minuti.

Ako Vam treba više od jedne bočice s praškom za jednu primjenu, možete ponovno koristiti istu injekcijsku iglu infuzijskog seta. Nastavak za bočicu i štrcaljka namijenjeni su samo za jednokratnu uporabu.

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

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Octapharma AB  
Lars Forssells gata 23  
11275 Stockholm  
Švedska

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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 PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 13. veljača 2017.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 22. rujna 2021.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**



**A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

Octapharma AB  
Lars Forssells gata 23  
112 75 Stockholm  
Švedska

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Octapharma AB  
Lars Forssells gata 23  
112 75 Stockholm  
Švedska

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Vihuma 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
simoktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 bočica praška sadrži 250 IU simoktokoga alfa (100 IU/ml nakon rekonstitucije).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: saharoza, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, argininklorid, natrijev citrat dihidrat, poloksamer 188

Za više informacija vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica praška, 1 napunjena štrcaljka s 2,5 ml vode za injekcije, 1 nastavak za bočicu, 1 igla s krlcima, 2 jastučića natopljena alkoholom

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 1 mjeseca.  
Datum vađenja iz hladnjaka: \_\_\_\_\_

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Octapharma AB  
Lars Forssells gata 23  
112 75 Stockholm  
Švedska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1168/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Vihuma 250

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
BOČICA PRAŠKA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Vihuma 250 IU prašak za otopinu za injekciju  
simktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)  
Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Vihuma 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
simoktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 bočica praška sadrži 500 IU simoktokoga alfa (200 IU/ml nakon rekonstitucije).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: saharoza, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, argininklorid, natrijev citrat dihidrat, poloksamer 188

Za više informacija vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica praška, 1 napunjena štrcaljka s 2,5 ml vode za injekcije, 1 nastavak za bočicu, 1 igla s krlcima, 2 jastučića natopljena alkoholom

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 1 mjeseca.  
Datum vađenja iz hladnjaka: \_\_\_\_\_

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Octapharma AB  
Lars Forssells gata 23  
112 75 Stockholm  
Švedska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1168/002

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Vihuma 500

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
BOČICA PRAŠKA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Vihuma 500 IU prašak za otopinu za injekciju  
simktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)  
Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Vihuma 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
simoktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 bočica praška sadrži 1000 IU simoktokoga alfa (400 IU/ml nakon rekonstitucije).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: saharoza, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, argininklorid, natrijev citrat dihidrat, poloksamer 188

Za više informacija vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica praška, 1 napunjena štrcaljka s 2,5 ml vode za injekcije, 1 nastavak za bočicu, 1 igla s krilcima, 2 jastučića natopljena alkoholom

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 1 mjeseca.  
Datum vađenja iz hladnjaka: \_\_\_\_\_

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Octapharma AB  
Lars Forssells gata 23  
112 75 Stockholm  
Švedska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1168/003

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Vihuma 1000

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
BOČICA PRAŠKA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Vihuma 1000 IU prašak za otopinu za injekciju  
simktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)  
Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Vihuma 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
simoktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 bočica praška sadrži 2000 IU simoktokoga alfa (800 IU/ml nakon rekonstitucije).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: saharoza, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, argininklorid, natrijev citrat dihidrat, poloksamer 188

Za više informacija vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica praška, 1 napunjena štrcaljka s 2,5 ml vode za injekcije, 1 nastavak za bočicu, 1 igla s krilcima, 2 jastučića natopljena alkoholom

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 1 mjeseca.  
Datum vađenja iz hladnjaka: \_\_\_\_\_

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Octapharma AB  
Lars Forssells gata 23  
112 75 Stockholm  
Švedska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1168/004

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Vihuma 2000

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
BOČICA PRAŠKA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Vihuma 2000 IU prašak za otopinu za injekciju  
simktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)  
Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Vihuma 2500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
simoktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 bočica praška sadrži 2500 IU simoktokoga alfa (1000 IU/ml nakon rekonstitucije).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: saharoza, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, argininklorid, natrijev citrat dihidrat, poloksamer 188

Za više informacija vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica praška, 1 napunjena štrcaljka s 2,5 ml vode za injekcije, 1 nastavak za bočicu, 1 igla s krlcima, 2 jastučića natopljena alkoholom

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.



Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 1 mjeseca.  
Datum vađenja iz hladnjaka: \_\_\_\_\_

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Octapharma AB  
Lars Forssells gata 23  
112 75 Stockholm  
Švedska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1168/005

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Vihuma 2500

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
BOČICA PRAŠKA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Vihuma 2500 IU prašak za otopinu za injekciju  
simktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)  
Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Vihuma 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
simoktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 bočica praška sadrži 3000 IU simoktokoga alfa (1200 IU/ml nakon rekonstitucije).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: saharoza, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, argininklorid, natrijev citrat dihidrat, poloksamer 188

Za više informacija vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica praška, 1 napunjena štrcaljka s 2,5 ml vode za injekcije, 1 nastavak za bočicu, 1 igla s krilcima, 2 jastučića natopljena alkoholom

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 1 mjeseca.  
Datum vađenja iz hladnjaka: \_\_\_\_\_

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Octapharma AB  
Lars Forssells gata 23  
112 75 Stockholm  
Švedska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1168/006

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Vihuma 3000

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
BOČICA PRAŠKA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Vihuma 3000 IU prašak za otopinu za injekciju  
simktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)  
Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Vihuma 4000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
simoktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 bočica praška sadrži 4000 IU simoktokoga alfa (1600 IU/ml nakon rekonstitucije).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: saharoza, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, argininklorid, natrijev citrat dihidrat, poloksamer 188

Za više informacija vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica praška, 1 napunjena štrcaljka s 2,5 ml vode za injekcije, 1 nastavak za bočicu, 1 igla s krilcima, 2 jastučića natopljena alkoholom

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 1 mjeseca.  
Datum vađenja iz hladnjaka: \_\_\_\_\_

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Octapharma AB  
Lars Forssells gata 23  
112 75 Stockholm  
Švedska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1168/007

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Vihuma 4000

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
BOČICA PRAŠKA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Vihuma 4000 IU prašak za otopinu za injekciju  
simktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)  
Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NAPUNJENA ŠTRCALJKA S 2,5 ML VODE ZA INJEKCIJE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Otapalo za Vihuma  
Voda za injekcije

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

2,5 ml

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

**Vihuma 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju**  
**Vihuma 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju**  
**Vihuma 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju**  
**Vihuma 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju**  
**Vihuma 2500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju**  
**Vihuma 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju**  
**Vihuma 4000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju**  
simoktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

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

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi:**

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

### **1. Što je Vihuma i za što se koristi**

Vihuma sadrži djelatnu tvar ljudski rekombinantni koagulacijski faktor VIII (također zvan simoktokog alfa). Faktor VIII je potreban krvi za stvaranje ugrušaka i zaustavljanje krvarenja. Kod bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII), faktor VIII nedostaje ili ne djeluje pravilno. Vihuma zamjenjuje faktor VIII koji nedostaje tako da se krv može normalno zgrušavati, a lijek se može primjenjivati kod svih dobnih skupina za liječenje i sprječavanje krvarenja kod bolesnika s hemofilijom A.

### **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Vihuma**

**Nemojte primjenjivati Vihuma**

- ako ste alergični na djelatnu tvar simoktokog alfa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Ako niste sigurni u vezi toga, pitajte svog liječnika.

**Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Vihuma.

Postoje mali izgledi da ćete doživjeti anafilaktičku reakciju (teška i iznenadna alergijska reakcija) na Vihuma. Morate moći prepoznati rane znakove alergijskih reakcija koji su navedeni u dijelu 4 „Alergijske reakcije“.

Ako se pojavi bilo koji od navedenih simptoma, odmah prekinite s injekcijom i obratite se svom liječniku.

Stvaranje inhibitora (antitijela) poznata je komplikacija koja se može pojaviti tijekom liječenja bilo kojim lijekom koji sadrži faktor VIII. Ti inhibitori, posebno kada su u visokim razinama, zaustavljaju ispravno djelovanje liječenja, te ćete Vi ili Vaše dijete biti pod pažljivim praćenjem zbog mogućeg razvoja tih inhibitora. Ako se Vaše krvarenje ili krvarenje Vašeg djeteta ne može kontrolirati pomoću lijeka Vihuma, odmah se obratite liječniku.

#### Kardiovaskularni događaji

U bolesnika s postojećim kardiovaskularnim faktorima rizika, nadomjesna terapija faktorom VIII može povećati kardiovaskularni rizik.

#### Komplikacije povezane s kateterom

Ako morate upotrijebiti centralni venski kateter, potrebno je razmotriti rizik od komplikacija povezanih sa centralnim venskim kateterom, uključujući lokalne infekcije, prisutnost bakterija u krvi i trombozu na mjestu uvođenja katetera.

#### **Sljedivost**

Važno je evidentirati broj serije Vašeg lijeka Vihuma.

Stoga, svaki put kad dobijete novo pakiranje lijeka Vihuma, zabilježite datum i broj serije (koji se nalazi na pakiranju iza oznake *{Lot}*) i čuvajte tu informaciju na sigurnom mjestu.

#### **Drugi lijekovi i Vihuma**

Obavijestite svog liječnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

#### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

#### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Vihuma ne utječe na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### **Vihuma sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži 18,4 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 0,92% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

### **3. Kako primjenjivati Vihuma**

Liječenje lijekom Vihuma započet će liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s hemofilijom A. Uvijek primjenjujte ovaj lijek u skladu s uputama svog liječnika ili medicinske sestre. Provjerite navedeno s liječnikom ili medicinskom sestrom u slučaju dvojbi.

Obično će Vam Vaš liječnik ili medicinska sestra ubrizgati lijek Vihuma u venu (intravenski). Vi ili netko drugi također možete dati injekciju lijeka Vihuma, ali isključivo nakon što prođete odgovarajuću edukaciju.

Vaš liječnik će izračunati potrebnu dozu lijeka Vihuma (u međunarodnim jedinicama = IU) s obzirom na Vaše kliničko stanje i tjelesnu težinu i ovisno o tome koristi li se lijek za sprječavanje ili liječenje krvarenja. Učestalost potrebe za injekcijom ovisit će o učinku lijeka Vihuma na Vas. Terapija za hemofiliju A obično traje doživotno.

#### Sprječavanje krvarenja

Uobičajena doza lijeka Vihuma je od 20 do 40 IU po kg tjelesne težine, a daje se svaka 2-3 dana. No u nekim slučajevima, pogotovo kod mlađih bolesnika, mogu biti potrebne češće injekcije ili veće doze.

### Liječenje krvarenja

Doza lijeka Vihuma izračunava se na temelju Vaše tjelesne težine i željene razine faktora VIII. Ciljana razina faktora VIII ovisit će o količini i lokaciji krvarenja.

Ako smatrate da lijek Vihuma ne djeluje dovoljno dobro, razgovarajte s liječnikom. Liječnik će provesti laboratorijske testove kako bi provjerio imate li odgovarajuću razinu faktora VIII. To je posebno važno u slučaju podvrgavanja većem kirurškom zahvatu.

### Razvoj inhibitora faktora VIII kod bolesnika

Ako faktor VIII ne dostigne očekivanu razinu uz lijek Vihuma, ili ako se ne postigne odgovarajuća kontrola krvarenja, možda ste razvili inhibitore faktora VIII. Vaš liječnik će provjeriti je li to slučaj. Možda će Vam trebati veća doza lijeka Vihuma ili drugi lijek za kontrolu krvarenja. Nemojte povećavati ukupnu dozu lijeka Vihuma da biste kontrolirali krvarenje prije savjetovanja s liječnikom.

### **Primjena u djece i adolescenata**

Način na koji se lijek Vihuma koristi u djece i adolescenata ne razlikuje se od načina na koji se koristi u odraslih. Budući da se pripravci s faktorom VIII nekad moraju češće davati djeci i adolescentima, možda će se trebati postaviti centralni venski kateter. Centralni venski kateter je vanjski priključak koji omogućuje davanje lijekova u krvotok, bez injekcije kroz kožu.

### **Ako primijenite više lijeka Vihuma nego što ste trebali**

Nisu prijavljeni simptomi predoziranja. Ako ste ubrizgali više lijeka Vihuma nego što ste trebali, obavijestite o tome svog liječnika.

### **Ako ste zaboravili primijeniti Vihuma**

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Odmah primijenite sljedeću dozu i nastavite s primjenom kao što Vam je savjetovao liječnik.

### **Ako prestanete primjenjivati Vihuma**

Nemojte prestati s primjenom lijeka Vihuma bez prethodnog savjetovanja s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

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

### **Odmah prestanite primjenjivati ovaj lijek i potražite hitnu medicinsku pomoć:**

- **ako primijetite simptome alergijskih reakcija**  
Alergijske reakcije mogu uključivati osip, koprivnjaču, urtikariju (osip sa svrbežom), uključujući generaliziranu urtikariju, oticanje usnica i jezika, nedostatak zraka, zviždanje pri disanju, stezanje u prsnom košu, povraćanje, nemir, nizak krvni tlak i omaglicu. Ovi simptomi mogu biti rani simptomi anafilaktičkog šoka. Ako se javi teške, nagle alergijske (anafilaktičke) reakcije (vrlo rijetko: mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba), injekcija se mora odmah prekinuti i morate se smjesta javiti liječniku. Teški simptomi zahtijevaju hitno medicinsko liječenje.
- **ako primijetite da je lijek prestao pravilno djelovati (krvarenje se ne zaustavlja ili postaje učestalo)**  
U djece i adolescenata koji prethodno nisu bili liječeni lijekovima koji sadrže faktor VIII, vrlo često (u više od 1 na 10 bolesnika) mogu nastati inhibicijska antitijela (vidjeti dio 2). Međutim, u bolesnika koji su ranije primali liječenje faktorom VIII (više od 150 dana liječenja) taj rizik je manje čest (manje od 1 na 100 bolesnika). U tom slučaju, Vaš lijek ili lijek Vašeg djeteta može prestati pravilno djelovati te se kod Vas ili Vašeg djeteta može javiti krvarenje koje ne prestaje. Ako se to dogodi, odmah se javite liječniku.

## Česte nuspojave - mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

Preosjetljivost, vrućica.

## Manje česte nuspojave - mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

Trnci ili utrnulost (parestezija), glavobolja, omaglica, vrtoglavica, dispneja, suha usta, bol u leđima, upala na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije, neodređen osjećaj tjelesne nelagode (malaksalost), hemoragična anemija, anemija, bol u prsištu, stvaranje neneutralizirajućih antitijela (u prethodno liječenih bolesnika).

## Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati Vihuma

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Prije nego se od njega pripremi otopina, Vihuma prašak može se čuvati na sobnoj temperaturi (do najviše 25°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 1 mjeseca. Zabilježite datum početka čuvanja lijeka Vihuma na sobnoj temperaturi na kutiji lijeka. Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi, Vihuma se ne smije ponovno čuvati u hladnjaku.

Upotrijebite otopinu odmah nakon što ste je pripremili.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive znakove oštećenja na sigurnosnom pakiranju, osobito štrcaljke i/ili bočice.

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

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Vihuma sadrži

#### Prašak:

- Djelatna tvar je rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII (simoktokog alfa). Jedna bočica praška sadrži 250, 500, 1000, 2000, 2500, 3000 ili 4000 IU simoktokoga alfa. Jedna rekonstituirana otopina sadrži približno 100, 200, 400, 800, 1000, 1200 ili 1600 IU/ml simoktokoga alfa.
- Drugi sastojci su saharoza, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, argininklorid, natrijev citrat dihidrat i poloksamer 188. Pogledajte dio 2, „Vihuma sadrži natrij“.

#### Otapalo:

Voda za injekcije

### Kako Vihuma izgleda i sadržaj pakiranja

Vihuma dolazi u obliku praška i otapala za otopinu za injekciju. Prašak je bijele do gotovo bijele boje u staklenoj bočici. Otapalo je voda za injekcije u staklenoj napunjenoj štrcaljki.

Nakon rekonstitucije, otopina je bistra, bezbojna i ne sadrži vidljive čestice.

Svako pakiranje lijeka Vihuma sadrži:

- 1 bočicu praška s 250, 500, 1000, 2000, 2500, 3000 ili 4000 IU simoktokoga alfa
- 1 napunjenu štrcaljku s 2,5 ml vode za injekcije
- 1 nastavak za bočicu
- 1 iglu s krilcima
- 2 jastučića natopljena alkoholom

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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

**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)  
Tél: +49 6103 801-0

**Ireland**

**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

**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

**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

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.



Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

#### Liječenje prema potrebi

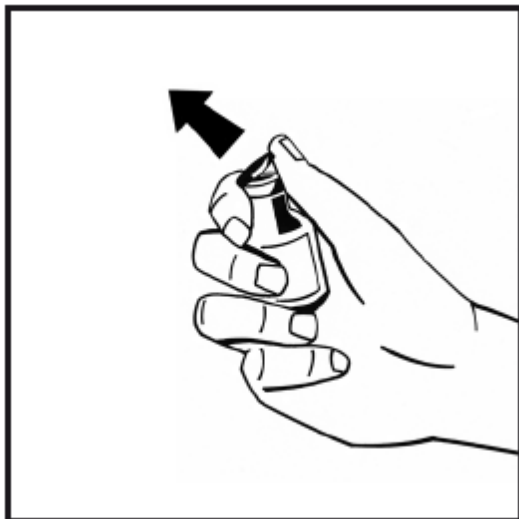
Količina koja se primjenjuje i učestalost primjene moraju uvijek biti individualno prilagođeni kliničkoj učinkovitosti u pojedinom slučaju.

U slučaju sljedećih pojava krvarenja, aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod određene razine aktivnosti u plazmi (u % u odnosu na normalnu ili IU/dl) u odgovarajućem razdoblju. Koristite sljedeću tablicu kao vodič za doziranje u slučajevima krvarenja i tijekom operacije.

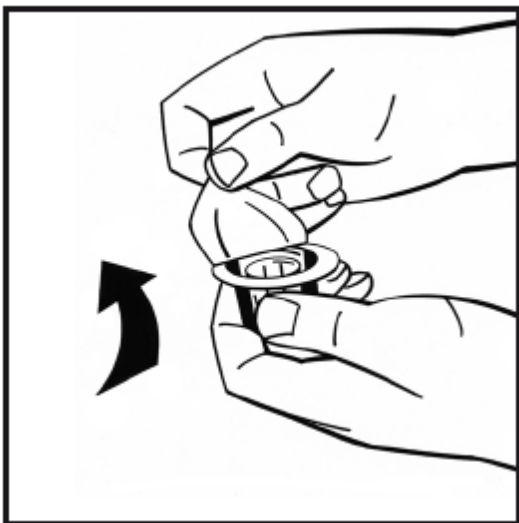
<b>Stupanj krvarenja/ Vrsta kirurškog zahvata</b>	<b>Potrebna razina faktora VIII (%) (IU/dl)</b>	<b>Učestalost doza (sati)/ Trajanje liječenja (dani)</b>
<u>Krvarenje</u>		
Rana hemartroza, krvarenje u mišiće ili krvarenje u usnoj šupljini	20 – 40	Ponovite svakih 12 – 24 sati najmanje 1 dan, dok se ne zaustavi epizoda krvarenja na koju upućuje bol ili dok ne dođe do zacjeljivanja.
Izraženija hemartroza, krvarenje u mišiće ili hematoma	30 – 60	Ponovite infuziju svakih 12 – 24 sati u razdoblju od 3 do 4 dana ili dulje, dok bol i akutna onesposobljenost ne prestanu.
Krvarenja opasna po život	60 – 100	Ponovite infuziju svakih 8 – 24 sati dok ne dođe do poboljšanja.
<u>Kirurški zahvati</u>		
Manji kirurški zahvat uključujući vađenje zuba	30 – 60	Svaka 24 sata, najmanje 1 dan, dok se ne postigne zacjeljivanje.
Veći kirurški zahvat	80 – 100 (preoperativno i postoperativno)	Ponovite infuziju svakih 8 – 24 sati do odgovarajućeg cijeljenja rane, a zatim nastavite liječenje najmanje 7 dana radi održavanja aktivnosti faktora VIII od 30% do 60% (IU/dl).

## UPUTE ZA PRIPREMU I PRIMJENU

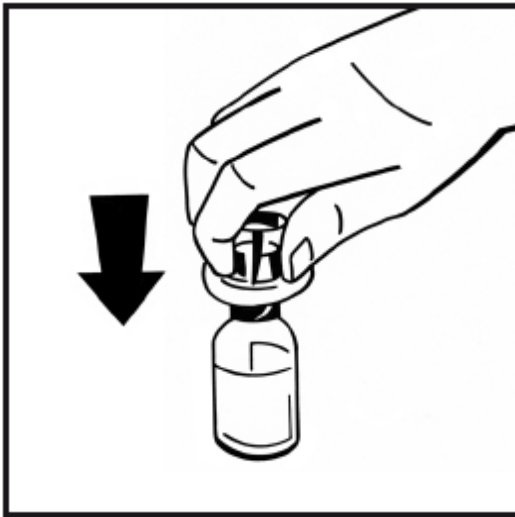
1. Pričekajte da štrcaljka s otapalom (voda za injekcije) i prašak u zatvorenoj bočici dosegnu sobnu temperaturu. To možete postići tako da ih držite u šaci dok ne osjetite da su jednako topli kao vaši dlanovi. Nemojte zagrijavati bočicu i napunjenu štrcaljku ni na koji drugi način. Održavajte tu temperaturu tijekom rekonstitucije.
2. Uklonite plastični zatvarač s bočice s praškom tako da se vidi središnji dio gumenog čepa. Nemojte uklanjati sivi čep ili metalni prsten na vrhu bočice.



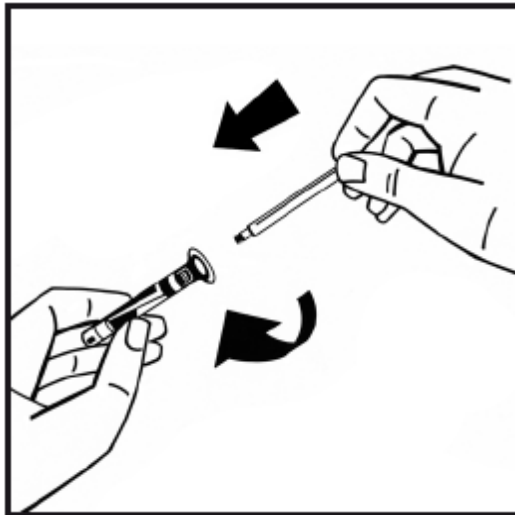
3. Obrišite vrh bočice jastučićem natopljenim alkoholom. Pustite da se alkohol osuši.
4. Uklonite papirnati pokrov na pakiranju s nastavkom za bočicu. Ostavite nastavak u pakiranju.



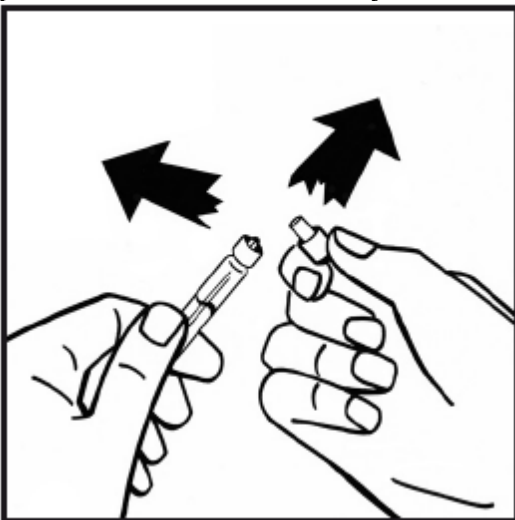
5. Stavite bočicu s praškom na ravnu površinu i pridržite je. Uzmite pakiranje s nastavkom i postavite nastavak za bočicu iznad središta gumenog čepa bočice s praškom. Čvrsto pritisnite pakiranje s nastavkom prema dolje dok šiljak nastavka ne probode gumeni čep. Na kraju postupka nastavak je namješten na bočicu.



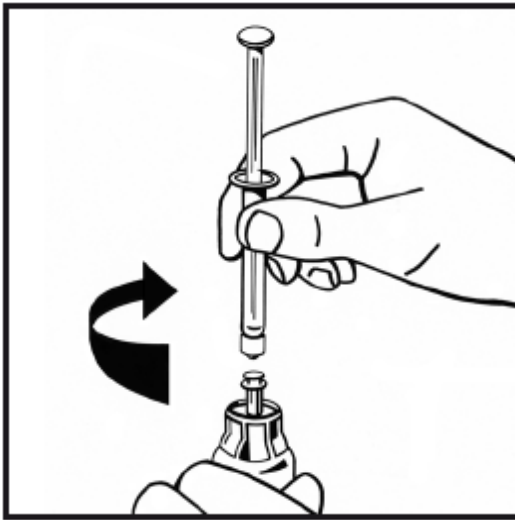
6. Uklonite papirnati pokrov s pakiranja napunjene štrcaljke. Uхватite kraj potisnog klipa i nemojte dodirivati vrh klipa. Zavrните kraj s navojima potisnog klipa na čep štrcaljke s otapalom okretanjem potisnog klipa u smjeru kazaljke na satu dok ne osjetite blagi otpor.



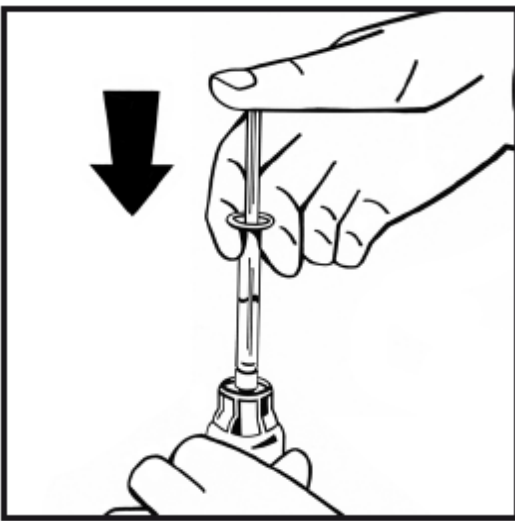
7. Odvojite sigurnosni plastični vršak s drugog kraja štrcaljke s otapalom tako da slomite perforirani dio zatvarača. Nemojte dodirivati unutrašnjost zatvarača ili vršak štrcaljke.



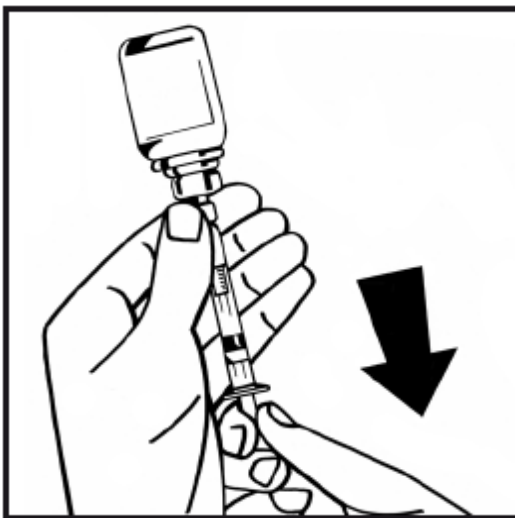
8. Uklonite pakiranje nastavka s vrha bočice i bacite ga u otpad.
9. Čvrsto spojite štrcaljku s otapalom na nastavak za bočicu tako da je okrećete u smjeru kazaljke na satu dok ne osjetite otpor.



10. Polako ubrizgajte sve otapalo u bočicu s praškom tako da pritisnete potisni klip.



11. Ne uklanjajući štrcaljku nježno pomaknite ili okrenite bočicu u krug nekoliko puta da biste otopili prašak. Nemojte tresti. Pričekajte da se otopi sav prašak.
12. Prije primjene provjerite postoje li čestice u dobivenoj otopini rekonstituranog lijeka. Otopina mora biti bistra i bezbojna i gotovo u potpunosti bez vidljivih čestica. Ne koristite otopine koje su mutne ili imaju talog.
13. Okrenite naopako bočicu koja je pričvršćena na štrcaljku i polako uvucite dobivenu otopinu u štrcaljku. Provjerite jeste li čitav sadržaj bočice uvukli u štrcaljku.



14. Odvojite napunjenu štrcaljku od nastavka za bočicu okretanjem bočice u smjeru suprotnom od kazaljke na satu i zatim bacite praznu bočicu.

15. Otopina je sada spremna i potrebno ju je odmah primijeniti. Ne odlagati u hladnjak.
16. Očistite željeno mjesto ubrizgavanja jednim od isporučenih jastučića natopljenih alkoholom.
17. Pričvrstite isporučeni infuzijski set na štrcaljku.  
Uvedite iglu infuzijskog seta u željenu venu kako ste naučili. Ako ste koristili traku za podvezivanje radi postizanja bolje vidljivosti vene, uklonite je prije nego što započnete s ubrizgavanjem otopine.  
Nemojte dopustiti da krv potječe natrag u štrcaljku, jer se može zgrušati i začepiti štrcaljku te time onemogućiti injiciranje ispravne doze.
18. Polako ubrizgajte otopinu u venu, brzinom do 4 ml po minuti.

Ako Vam treba više od jedne bočice s praškom za jednu primjenu, možete ponovno koristiti istu injekcijsku iglu infuzijskog seta. Nastavak za bočicu i štrcaljka namijenjeni su samo za jednokratnu uporabu.