

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vihuma 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
Vihuma 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
Vihuma 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
Vihuma 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
Vihuma 2500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
Vihuma 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
Vihuma 4000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Vihuma 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 250 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA), simoctocog alfa.  
Vihuma 250 IE bevat ongeveer 100 IE/ml humane stollingsfactor VIII (rDNA), simoctocog alfa na reconstitutie.

### Vihuma 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 500 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA), simoctocog alfa.  
Vihuma 500 IE bevat ongeveer 200 IE/ml humane stollingsfactor VIII (rDNA), simoctocog alfa na reconstitutie.

### Vihuma 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 1000 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA), simoctocog alfa.  
Vihuma 1000 IE bevat ongeveer 400 IE/ml humane stollingsfactor VIII (rDNA), simoctocog alfa na reconstitutie.

### Vihuma 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 2000 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA), simoctocog alfa.  
Vihuma 2000 IE bevat ongeveer 800 IE/ml humane stollingsfactor VIII (rDNA), simoctocog alfa na reconstitutie.

### Vihuma 2500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 2500 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA), simoctocog alfa.  
Vihuma 2500 IE bevat ongeveer 1000 IE/ml humane stollingsfactor VIII (rDNA), simoctocog alfa na reconstitutie.

### Vihuma 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 3000 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA), simoctocog alfa.  
Vihuma 3000 IE bevat ongeveer 1200 IE/ml humane stollingsfactor VIII (rDNA), simoctocog alfa na reconstitutie.

### Vihuma 4000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 4000 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA), simoctocog alfa.  
Vihuma 4000 IE bevat ongeveer 1600 IE/ml humane stollingsfactor VIII (rDNA), simoctocog alfa na reconstitutie.

De sterkte (IE) wordt bepaald via het chromogeenonderzoek van de Europese Farmacopee. De specifieke activiteit van Vihuma bedraagt ongeveer 9500 IE/mg proteïne.

Simoctocog alfa (humane stollingsfactor VIII (rDNA)) is een gezuiverde proteïne die bestaat uit 1440 aminozuren. De volgorde van de aminozuren is vergelijkbaar met de 90 + 80 kDa vorm van humane plasmafactor VIII (d.w.z. zonder B-domein). Vihuma wordt middels recombinant-DNA-technologie geproduceerd in genetisch gemodificeerde humane embryonale niercellen (HEK-293F cellen). Tijdens

het productieproces of aan het eindproduct wordt geen materiaal van dierlijke of menselijke oorsprong toegevoegd.

#### Hulpstof met bekend effect

Eén ml gereconstitueerde oplossing bevat 7,35 mg natrium (18,4 mg natrium per injectieflacon).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Poeder: wit tot gebroken wit kruimelig poeder.

Oplosmiddel: een heldere, kleurloze vloeistof.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie).

Vihuma kan bij alle leeftijdsgroepen worden gebruikt.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling dient onder toezicht te staan van een arts die ervaren is in de behandeling van hemofilie.

#### Monitoring van de behandeling

Tijdens de behandeling worden geadviseerd om passende factor VIII-spiegels te bepalen om de toe te passen dosering en de frequentie van herhaalde toedieningen te kunnen sturen. Individuele patiënten kunnen verschillen in hun respons op factor VIII, gedemonstreerd door verschillende halfwaardetijden en herstelwaarden. De op lichaamsgewicht gebaseerde dosis kan aanpassingen vergen bij patiënten met een te laag of te hoog gewicht. Vooral bij grote chirurgische ingrepen is nauwkeurige monitoring van de vervangingstherapie door middel van coagulatieanalyse (factor VIII-activiteit in plasma) onontbeerlijk.

Indien een *in vitro* op tromboplastinetijd (aPTT)-gebaseerde eenstapsstollingstest gebruikt wordt voor het bepalen van factor VIII-activiteit in het bloed van de patiënt, kunnen de plasmafactor VIII-activiteitsresultaten significant beïnvloed worden door zowel het type aPTT-reagens als de referentiestandaard van de test. Er kunnen tevens significante afwijkingen optreden tussen testresultaten van de op aPTT-gebaseerde eenstapsstollingstest en de chromogene test volgens de Ph. Eur. Dit is vooral van belang bij het wisselen van laboratorium en/of de reagentia die in de test worden gebruikt.

#### Dosering

De dosis en duur van de substitutietherapie zijn afhankelijk van de ernst van de factor VIII-deficiëntie, de plaats en de omvang van de bloeding en de klinische toestand van de patiënt.

Het aantal toegediende eenheden van factor VIII wordt uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), die verband houden met de huidige WHO concentraatstandaard voor factor VIII-producten. De activiteit van factor VIII in plasma wordt uitgedrukt als een percentage (ten opzichte van de normaalwaarde in humaan plasma) of bij voorkeur in Internationale Eenheden (ten opzichte van een Internationale Standaard voor factor VIII in plasma).

Één Internationale Eenheid (IE) van factor VIII-activiteit komt overeen met de hoeveelheid factor VIII in één ml normaal humaan plasma.

#### 'On demand'-behandeling

De berekening van de vereiste dosis van factor VIII is gebaseerd op de empirische vaststelling dat 1 Internationale Eenheid (IE) factor VIII per kg lichaamsgewicht de factor VIII-activiteit in het plasma verhoogt met ongeveer 2% van de normale activiteit of 2 IE/dl. De vereiste dosis wordt bepaald met behulp van de volgende formule:

Vereiste eenheden = lichaamsgewicht (kg) x gewenste factor VIII-stijging (%) (IE/dl) x 0,5 (IE/kg per IE/dl)

Verwachte factor VIII-stijging (% van normaal) =  $\frac{2 \times \text{toegediende IE}}{\text{lichaamsgewicht (kg)}}$

De toe te dienen hoeveelheid en de toedieningsfrequentie moeten altijd gericht zijn op de individuele klinische werkzaamheid bij de patiënt.

In geval van de volgende bloedingen mag de factor VIII-activiteit niet dalen onder de in de overeenkomstige periode bepaalde plasma-activiteitswaarde (als % van normaal of IE/dl). De volgende tabel kan worden gebruikt als doseringsleidraad bij bloedingen en chirurgische ingrepen.

<b>Mate van bloeding/ type van chirurgische ingreep</b>	<b>Vereiste factor VIII- waarde (%) (IE/dl)</b>	<b>Dosisfrequentie (uren)/ duur van de behandeling (dagen)</b>
<u>Bloeding</u>		
Beginnende hemartrose, spier- of mondbloeding	20–40	De toediening om de 12 tot 24 uur herhalen. Minstens 1 dag, tot de bloeding gestelpt is, zoals blijkt uit het verdwijnen van de pijn, of heling is verkregen.
Meer uitgebreide hemartrose, spierbloeding of hematomen	30–60	Herhaal het infuus om de 12 tot 24 uur gedurende 3 tot 4 dagen of langer, tot het acute ongemak en de pijn verdwenen zijn.
Levensbedreigende bloedingen	60–100	Herhaal het infuus om de 8 tot 24 uur tot het gevaar geweken is.
<u>Chirurgische ingreep</u>		
Kleine ingrepen, met inbegrip van tandextractie	30–60	Om de 24 uur, minstens 1 dag, tot heling is opgetreden.
Zware ingrepen	80–100 (pre- en postoperatief)	Herhaal het infuus om de 8 tot 24 uur tot de wond voldoende geheeld is, vervolg dan de behandeling nog minstens 7 dagen om een factor VIII-activiteit te behouden tussen 30% en 60% (IE/dl).

#### Profylaxe

Voor de langetermijnprofylaxe van bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie A zijn de gebruikelijke doses 20 tot 40 IE factor VIII per kg lichaamsgewicht, toegediend om de 2 tot 3 dagen. Het regime kan op basis van de respons van de patiënt worden aangepast.

In sommige gevallen, vooral bij jongere patiënten, kunnen kortere dosisintervallen of hogere doses noodzakelijk zijn.

### Pediatrische patiënten

De dosering is hetzelfde bij volwassenen en kinderen en adolescenten, maar voor kinderen en adolescenten kunnen kortere dosisintervallen of hogere doses noodzakelijk zijn. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in de rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2.

### Wijze van toediening

Vihuma is voor intraveneus gebruik.

Er wordt aanbevolen niet meer dan 4 ml per minuut toe te dienen.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

### Overgevoeligheid

Zoals elk geneesmiddel dat eiwitten bevat en intraveneus wordt toegediend, kan dit geneesmiddel leiden tot het optreden van allergische overgevoelighedsreacties. Vihuma bevat sporen van andere humane gastcelproteïnen dan factor VIII. Als symptomen van overgevoeligheid zich voordoen, moeten patiënten worden geadviseerd om de behandeling onmiddellijk stop te zetten en contact op te nemen met hun arts. De patiënten moeten worden ingelicht over de eerste symptomen van overgevoelighedsreacties waaronder netelroos, gegeneraliseerde urticaria, beklemd gevoel op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie.

In geval van shock moet de huidige medische standaardbehandeling voor shock worden gevolgd.

### Remmers

De vorming van neutraliserende antistoffen (remmers) tegen factor VIII is een bekende complicatie bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. Deze remmers zijn doorgaans IgG-immunoglobulinen, gericht tegen de prostollingsactiviteit van factor VIII, die aan de hand van het aangepaste onderzoek gekwantificeerd worden in Bethesda-eenheden (BE) per ml plasma. Het risico op vorming van remmers houdt verband met de ernst van de aandoening en de blootstelling aan factor VIII, waarbij dit risico het grootst is tijdens de eerste 50 behandelingsdagen maar levenslang blijft bestaan, hoewel het risico klein is.

Bij eerder behandelde patiënten met meer dan 100 behandelingsdagen die een voorgeschiedenis van vorming van remmers hebben, zijn gevallen van terugkomende remmers (lage titer) waargenomen nadat overgeschakeld is op een ander factor VIII-product. Om die reden wordt aanbevolen alle patiënten na het overschakelen op een ander product zorgvuldig te controleren op de aanwezigheid van remmers.

De klinische relevantie van de vorming van remmers is afhankelijk van de titer van de remmer, waarbij geldt dat remmers met lage titers die kort aanwezig zijn of waarvan de titer consequent laag blijft, minder risico op een onvoldoende klinische respons opleveren dan remmers met hoge titers.

In het algemeen moeten alle patiënten die met producten met stollingsfactor VIII behandeld worden nauwkeurig worden gecontroleerd en gevolgd aan de hand van relevante klinische waarnemingen en laboratoriumtests om de vorming van remmers na te gaan. Indien de verwachte niveaus van factor VIII-activiteit in plasma niet verkregen worden of indien de bloeding niet onder controle gehouden wordt met een aangepaste dosis, moet een onderzoek worden uitgevoerd om na te gaan of er

een factor VIII-remmer aanwezig is. Bij patiënten met een hoge spiegel aan remmers is het mogelijk dat de factor VIII-therapie niet doeltreffend is en moeten alternatieve therapieën worden overwogen. De behandeling van dergelijke patiënten moet worden uitgevoerd door artsen die ervaring hebben met de behandeling van hemofilie en met factor VIII-remmers.

#### Cardiovasculaire voorvallen

Bij patiënten met bestaande cardiovasculaire risicofactoren kan substitutiebehandeling met FVIII het cardiovasculaire risico verhogen.

#### Kathetergerelateerde complicaties

Als een centraal veneuze katheter (CVC) nodig is, dan dient er rekening te worden gehouden met het risico op CVC-gerelateerde complicaties waaronder lokale infecties, bacteriëmie en trombose op de katheterplaats.

#### Pediatrische patiënten

De vermelde waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik zijn zowel van toepassing op volwassenen als op kinderen en adolescenten.

#### Hulpstofgerelateerde overwegingen (natriumgehalte)

Dit geneesmiddel bevat 18,4 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 0,92% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met Vihuma.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Er is met factor VIII geen voortplantingsonderzoek bij dieren uitgevoerd.

Omdat hemofilie A zelden voorkomt bij vrouwen, is er geen ervaring met het gebruik van factor VIII tijdens de zwangerschap en borstvoeding. Factor VIII mag daarom alleen tijdens de zwangerschap en borstvoeding worden toegediend indien absoluut geïndiceerd. Er zijn geen gegevens betreffende de vruchtbaarheid beschikbaar.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Vihuma heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Overgevoeligheid of allergische reacties (onder meer angio-oedeem, brandend en stekend gevoel op de plaats van injectie, rillingen, blozen/rood, hoofdpijn, netelroos, hypotensie, lethargie, misselijkheid, huiduitslag, rusteloosheid, tachycardie, beklemd gevoel op de borst, tintelingen, urticaria, waaronder gegeneraliseerde urticaria, braken, piepende ademhaling) zijn zelden waargenomen bij FVIII-preparaten. Ze kunnen in sommige gevallen evolueren naar ernstige anafylaxie (waaronder shock).

Bij patiënten met hemofilie A die zijn behandeld met factor VIII, waaronder Vihuma, kunnen zich neutraliserende antistoffen (remmers) vormen. Indien dergelijke remmers voorkomen, uit zich dit in een onvoldoende klinische respons. In deze gevallen wordt aangeraden contact op te nemen met een gespecialiseerd hemofiliacentrum.

#### Bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 1 hieronder is opgesteld volgens de MedDRA systeem/orgaanclassificatie (*SOC en Preferred Term Level*). De frequenties zijn gebaseerd op meldingen afkomstig uit klinische onderzoeken met in totaal 355 unieke proefpersonen met ernstige hemofilie A, onder wie 247 eerder behandelde patiënten

(*previously treated patient*, PTP) en 108 niet eerder behandelde patiënten (*previously untreated patient*, PUP) .

De frequenties zijn vastgesteld aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

**Tabel 1. Frequentie van bijwerkingen in klinische onderzoeken**

MedDRA systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	anemie FVIII-remming  hemorragische anemie	Soms* Soms (PTP's) <sup>#</sup> Zeer vaak (PUP's) <sup>#</sup> Soms*
Immuunsysteemaandoeningen	overgevoeligheid	Vaak*
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid paresthesie hoofdpijn	Soms* Soms* Soms*
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	draaiduizeligheid	Soms*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	dyspneu	Soms*
Maagdarmstelselaandoeningen	droge mond	Soms*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	rugpijn	Soms*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	pyrexie borstkaspijn ontsteking op injectieplaats pijn op injectieplaats malaise	Vaak* Soms* Soms* Soms* Soms*
Onderzoeken	niet-neutraliserende antistof positief (in PTP's)	Soms*

\* Berekend als patiënten met een bijwerking per het totale aantal van 355 onderzochtpatiënten, waarvan 247 eerder behandelde patiënten (PTP's) en 208 niet eerder behandelde patiënten (PUP's).

<sup>#</sup> De frequentie is gebaseerd op onderzoeken met alle producten met factor VIII waaraan patiënten met ernstige hemofilie A deelnamen. PTP's = eerder behandelde patiënten, PUP's = niet eerder behandelde patiënten.

#### Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

Bij één volwassen patiënt werd een niet-neutraliserende anti-factor VIII-antistof gevonden (zie Tabel 1). Het monster werd door het centrale laboratorium bij acht verdunningen getest. De uitslag was alleen bij verdunningsfactor 1 positief en de antistoftiter was erg laag. Een remmende activiteit, zoals gekwantificeerd met de gemodificeerde Bethesda-test, werd niet gevonden bij deze patiënt. Klinische werkzaamheid en *in vivo* herstel van Vihuma werden bij deze patiënt niet beïnvloed.

#### Pediatrie patiënten

Er wordt aangenomen dat frequentie, type en ernst van bijwerkingen bij kinderen en adolescenten hetzelfde zijn als bij volwassen patiënten.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden **via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

## 4.9 Overdosering

Er werden geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibloedingsmiddelen, bloedstollingsfactor VIII, ATC-code: B02BD02.

Het factor VIII/von Willebrandfactor-complex bestaat uit twee moleculen (factor VIII en von Willebrandfactor) die verschillende fysiologische functies hebben. Bij infuus in een hemofiliepatiënt bindt factor VIII zich aan von Willebrandfactor in de bloedbaan van de patiënt. Geactiveerde factor VIII werkt als een co-factor van geactiveerde factor IX en versnelt de omzetting van factor X in geactiveerde factor X. Geactiveerde factor X zet protrombine om in trombine. Vervolgens zet trombine fibrinogeen om in fibrine waardoor een stolsel kan worden gevormd. Hemofilie A is een geslachtsgebonden erfelijke aandoening van de bloedstolling vanwege een tekort aan factor VIII:C en leidt tot hevige bloedingen in de gewrichten, de spieren of de inwendige organen. De bloedingen treden spontaan op of worden veroorzaakt door een accidenteel of een chirurgisch trauma. Met substitutietherapie worden de plasmaspiegels van factor VIII verhoogd, waardoor tijdelijk een correctie van het tekort aan factor VIII en van de bloedingsneiging mogelijk wordt.

#### Volwassen en adolescente patiënten 12 – 65 jaar

*Profylaxe:* In een klinische studie bij 32 volwassen patiënten met ernstige hemofilie A was het mediane verbruik van Vihuma voor profylaxe 468,7 IE/kg/maand.

*Behandeling van bloeding:* De mediane dosis voor behandeling van episodes van doorbraakbloedingen was 33,0 IE/kg bij deze patiënten die profylactisch werden behandeld. In een andere klinische studie werden 22 volwassen patiënten 'on demand' behandeld. In totaal werden 986 bloedingen behandeld met een mediane dosis van 30,9 IE/kg. Over het algemeen vereisten kleine bloedingen iets lagere mediane doses, en ernstigere bloedingen tot driemaal hogere mediane doses.

*Geïndividualiseerde profylaxe:* De geïndividualiseerde op PK gebaseerde profylaxe werd geëvalueerd bij 66 volwassen PTP's met ernstige hemofilie A. Na een standaard profylaxefase van 1-3 maanden (dosering om de dag of 3 keer per week) werden 44 (67%) patiënten overgeschakeld op een dosisregime op basis van hun PK-beoordeling, en 40 werkten de 6 maanden durende profylaxe af volgens het toegewezen doserings- en behandelingsschema. Van deze patiënten werden er 34 (85%) tweemaal per week of minder behandeld. 33 (82,5%) patiënten hadden geen bloedingen en 36 (90,0%) patiënten hadden geen spontane bloedingen. Het gemiddelde  $\pm$  SD geannualiseerde percentage bloedingen bedroeg  $1,2 \pm 3,9$  en de gemiddelde  $\pm$  SD dosis was  $52,2 \pm 12,2$  IE/kg per injectie en  $99,7 \pm 25,6$  IE/kg per week.

Opmerkelijk is dat de ABR (Annualised Bleeding Rate – geannualiseerd percentage bloedingen) niet vergelijkbaar is tussen de verschillende factorconcentraten en tussen verschillende klinische studies.

#### Pediatrische patiënten

Gegevens werden verkregen van 29 eerder behandelde kinderen tussen 2 en 5 jaar oud, 31 kinderen tussen 6 en 12 jaar oud en één adolescent van 14 jaar. De mediane dosis per profylactische infusie was 37,8 IE/kg. Twintig patiënten gebruikten mediane doses van meer dan 45 IE/kg. Het mediane verbruik van Vihuma voor profylaxe per maand was 521,9 IE/kg. Voor de behandeling van bloedingen bij kinderen was een hogere mediane dosis Vihuma nodig (43,9 IE/kg) dan bij volwassenen (33,0 IE/kg), en voor de behandeling van matig ernstige tot ernstige bloedingen was een hogere mediane dosis nodig dan bij kleine bloedingen (78,2 IE/kg versus 41,7 IE/kg). Bij jongere kinderen waren over het algemeen hogere mediane doses nodig (6-12 jaar: 43,9 IE/kg; 2-5 jaar: 52,6 IE/kg). Deze gegevens werden bekrachtigd door een langetermijn opvolging van 49 van deze kinderen die werden behandeld



gedurende een aanvullende mediane periode van ongeveer 30 maanden (bereik van 9,5 tot 52 maanden); tijdens deze periode vertoonden 45% van de kinderen geen spontane bloedingen.

De gegevens van 108 niet eerder behandelde patiënten met ernstige hemofilie A (<1% FVIII:C) werden verkregen in een prospectieve open-label klinische studie. Bij de meerderheid van de patiënten werd profylactische behandeling geïnitieerd nadat de eerste bloeding optrad waarvoor behandeling nodig was.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Volwassen patiënten

**Tabel 2. Farmacokinetische parameters voor Vihuma (dosis: 50 IE/kg) bij eerder behandelde volwassen patiënten (leeftijd 18-65 jaar) met ernstige hemofilie A (n = 20)**

FK-parameter	Chromogene gehaltebepaling	
	Gemiddelde ± SD	Mediaan (bereik)
AUC (u*IE/ml)	22,6 ± 8,0	22,3 (8,4 – 38,1)
T <sub>1/2</sub> (u)	14,7 ± 10,4	12,5 (5,4 – 55,6)
IVR (%/IE/kg)	2,5 ± 0,4	2,5 (1,7 – 3,2)
CL (ml/u/kg)	3,0 ± 1,2	2,7 (1,5 – 6,4)

AUC = *area under the curve* (oppervlakte onder de curve) (FVIII:C), T<sub>1/2</sub> = halfwaardetijd, IVR = *incremental in vivo recovery* (incrementele *in vivo* recovery), CL = *clearance* (klaring), SD = standaarddeviatie

**Tabel 3. Farmacokinetische parameters voor Vihuma (dosis: 50 IE/kg) bij eerder behandelde kinderen in de leeftijd van 6 tot 12 jaar met ernstige hemofilie A (n = 12)**

FK-parameter	Chromogene gehaltebepaling	
	Gemiddelde ± SD	Mediaan (bereik)
AUC (u*IE/ml)	13,2 ± 3,4	12,8 (7,8 – 19,1)
T <sub>1/2</sub> (u)	10,0 ± 1,9	9,9 (7,6 – 14,1)
IVR (%/IE/kg)	1,9 ± 0,4	1,9 (1,2 – 2,6)
CL (ml/u/kg)	4,3 ± 1,2	4,2 (2,8 – 6,9)

AUC = *area under the curve* (oppervlakte onder de curve) (FVIII:C), T<sub>1/2</sub> = halfwaardetijd, IVR = *incremental in vivo recovery* (incrementele *in vivo* recovery), CL = *clearance* (klaring), SD = standaarddeviatie

**Tabel 4. Farmacokinetische parameters voor Vihuma (dosis: 50 IE/kg) bij eerder behandelde kinderen in de leeftijd van 2 tot 5 jaar met ernstige hemofilie A (n = 13)**

FK-parameter	Chromogene gehaltebepaling	
	Gemiddelde ± SD	Mediaan (bereik)
AUC (u*IE/ml)	11,7 ± 5,3	10,5 (4,9 – 23,8)
T <sub>1/2</sub> (u)	9,5 ± 3,3	8,2 (4,3 – 17,3)
IVR (%/IE/kg)	1,9 ± 0,3	1,8 (1,5 – 2,4)
CL (ml/u/kg)	5,4 ± 2,4	5,1 (2,3 – 10,9)

AUC = *area under the curve* (oppervlakte onder de curve) (FVIII:C), T<sub>1/2</sub> = halfwaardetijd, IVR = *incremental in vivo recovery* (incrementele *in vivo* recovery), CL = *clearance* (klaring), SD = standaarddeviatie

### Pediatrische patiënten

Zoals bekend uit de literatuur waren herstel en halfwaardetijd lager bij jonge kinderen dan bij volwassenen en was de klaring hoger. Dit kan gedeeltelijk worden veroorzaakt door het bekend hogere plasmavolume per kilogram lichaamsgewicht bij jongere patiënten.

### Op basis van gewicht aangepaste subgroepen

**Tabel 5. Op basis van gewicht aangepaste farmacokinetische parameters voor Vihuma (dosis: 50 IE/kg) bij eerder behandelde volwassen patiënten (leeftijd 18-65 jaar) met ernstige hemofilie A (n = 20)**

FK-parameter	Allen (n=20)	Normaal gewicht (n=14)	Overgewicht (n=4)	Obesitas (n=2)
<b>Chromogene gehaltebepaling Gemiddelde ± SD</b>				
AUC (hr*IE/ml)	22,6 ± 8,0	20,4 ± 6,9	24,9 ± 8,9	33,5 ± 6,5
T <sub>1/2</sub> (hr)	14,7 ± 10,4	14,7 ± 12,1	13,4 ± 5,9	17,2 ± 4,8
IVR (%/IE/kg)	2,5 ± 0,4	2,4 ± 0,4	2,7 ± 0,4	2,8 ± 0,3
CL (ml/hr/kg)	3,0 ± 1,2	3,2 ± 1,3	2,6 ± 1,0	1,8 ± 0,4
<b>Chromogene gehaltebepaling Mediaan (bereik)</b>				
AUC (hr*IE/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> (hr)	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 (%/IE/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/hr/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)

Normaal gewicht: BMI 18,5-25 kg/m<sup>2</sup>, Overgewicht: BMI 25-30 kg/m<sup>2</sup>, Obesitas: BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, SD = standaarddeviatie

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In preklinisch onderzoek werd Vihuma gebruikt om hemostase veilig en effectief bij honden met hemofilie te herstellen. Onderzoek op het gebied van toxiciteit heeft getoond dat lokale intraveneuze toediening en systemische blootstelling goed werden verdragen bij laboratoriumdieren (ratten en cynomolgus-ape).

Specifiek onderzoek met langdurige herhaalde toediening zoals reproductietoxiciteit, chronische toxiciteit en carcinogeniteit werden niet uitgevoerd met Vihuma vanwege de immunrespons op heterologe eiwitten bij alle niet-humane zoogdiersoorten.

Er werd geen onderzoek uitgevoerd naar het mutageen potentieel van Vihuma.

*Ex vivo*-evaluaties met behulp van een commerciële testkit voor kwantificatie van de T-cel-respons op eiwittherapeutica duiden op een laag risico op immunogeniciteit.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Poeder

sucrose  
natriumchloride  
calciumchloridedihydraat  
arginine hydrochloride  
natriumcitraatdihydraat  
poloxameer 188

#### Oplosmiddel

water voor injecties

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

Enkel de meegeleverde injectieset mag worden gebruikt aangezien humane stollingsfactor VIII zich hecht aan de binnenwand van sommige injectiesystemen, waardoor de behandeling kan falen.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Ongeopende injectieflacon

2 jaar

Tijdens de houdbaarheidsperiode mag het geneesmiddel gedurende één enkele periode van maximaal 1 maand bij kamertemperatuur (maximaal 25°C) worden bewaard. Wanneer het geneesmiddel eenmaal uit de koelkast is gehaald mag het niet meer worden teruggeplaatst in de koelkast. Noteer het begin van de bewaarperiode bij kamertemperatuur op de buitenverpakking van het geneesmiddel.

#### Na reconstitutie

Na reconstitutie werd de chemische en fysische stabiliteit gedurende 24 uur getoond bij bewaring op kamertemperatuur.

Vanuit een microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk na reconstitutie te worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de omstandigheden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

De gereconstitueerde oplossing moet op kamertemperatuur bewaard worden. Niet in de koelkast bewaren na reconstitutie.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor bewaren van het geneesmiddel bij kamertemperatuur en de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Elke verpakking bevat:

- 1 injectieflacon poeder met 250, 500, 1000, 2000, 2500, 3000 of 4000 IE simoctocog alfa in een injectieflacon (glas type I), afgesloten met een broombutylrubber stop en verzegeld met een aluminium flip-off dop
- Oplosmiddel: 1 voorgevulde borosilicaatglazen spuit met 2,5 ml water voor injecties
- 1 steriele injectieflaconadapter voor reconstitutie met 1 vleugelnaald en 2 alcoholdoekjes

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Het poeder mag alleen worden gereconstitueerd met het meegeleverde oplosmiddel (2,5 ml water voor injecties) met gebruikmaking van de meegeleverde injectieset. De injectieflacon moet voorzichtig worden gedraaid tot alle poeder is opgelost. Na reconstitutie moet de oplossing terug in de spuit worden opgetrokken.

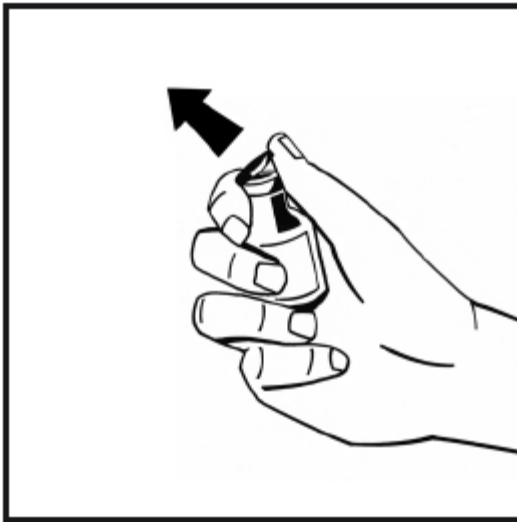
Het gereconstitueerde geneesmiddel moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. Het gereconstitueerde geneesmiddel is een heldere, kleurloze oplossing zonder vreemde deeltjes en heeft een pH van 6,5 tot 7,5. Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of bezinksels bevatten.

#### Instructies voor voorbereiding en toediening

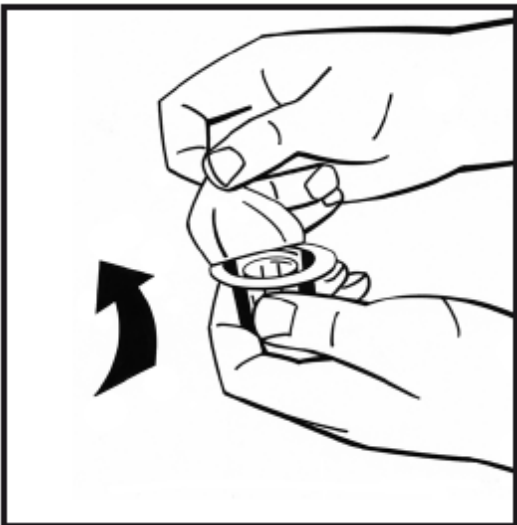
1. Laat de spuit met oplosmiddel (water voor injecties) en het poeder in de gesloten injectieflacon op kamertemperatuur komen. U kunt dit doen door deze in uw handen te houden

tot ze net zo warm aanvoelen als uw handen. Gebruik geen andere methode voor het opwarmen van de injectieflacon en voorgevulde spuit. Deze temperatuur moet tijdens reconstitutie worden behouden.

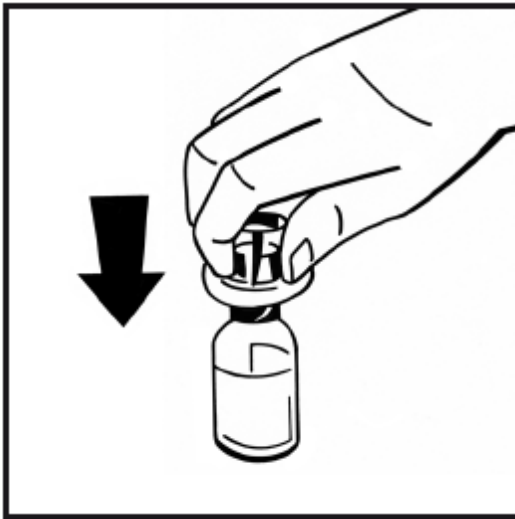
2. Verwijder de plastic flip-off dop van de injectieflacon met poeder, zodat het middenstuk van de rubber stop zichtbaar wordt. Verwijder niet de grijze stop of de metalen ring rond de bovenkant van de injectieflacon.



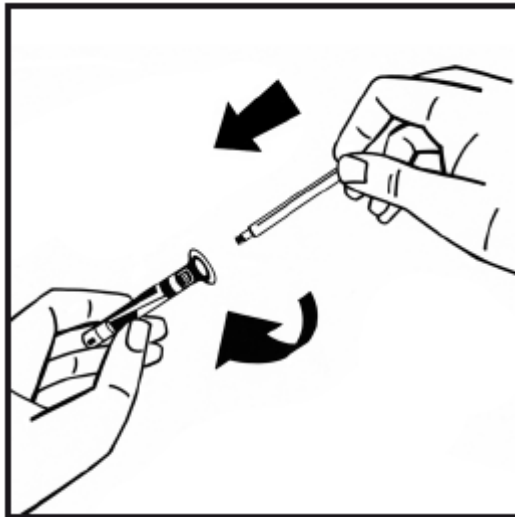
3. Reinig de bovenkant van de injectieflacon met een alcoholdoekje. Laat de alcohol drogen.
4. Verwijder de papieren beschermlaag van de verpakking die de injectieflaconadapter bevat. Laat de adapter in de verpakking.



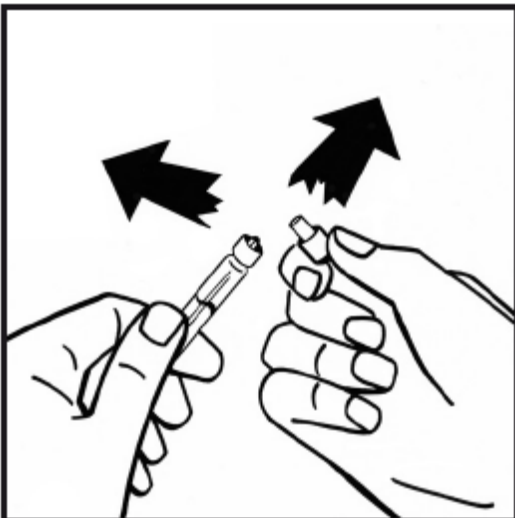
5. Plaats de injectieflacon met poeder op een effen oppervlak en houd deze stevig vast. Pak de verpakking met de adapter en plaats de injectieflaconadapter op het midden van de rubber stop van de flacon met poeder. Druk de verpakking van de adapter stevig omlaag tot de punt van de adapter door de rubber stop dringt. De adapter klikt vast op de injectieflacon wanneer dit is gebeurd.



6. Verwijder de papieren bescherm laag van de verpakking die de voorgevulde spuit bevat. Houd de zuigerstang bij het uiteinde vast en raak de schacht niet aan. Schroef het uiteinde met schroefdraad van de zuigerstang in de zuiger van de spuit met oplosmiddel door de zuigerstang met de klok mee te draaien tot u een lichte weerstand voelt.

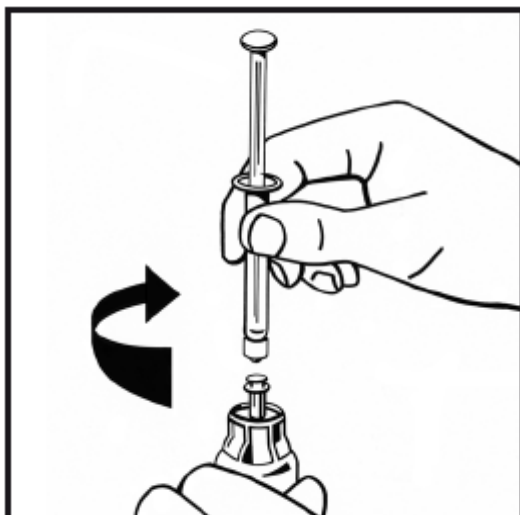


7. Breek de beveiligde plastic bescherm punt van het andere uiteinde van de spuit met oplosmiddel af bij de perforatie op de dop. Raak de binnenkant van de dop of de punt van de spuit niet aan.

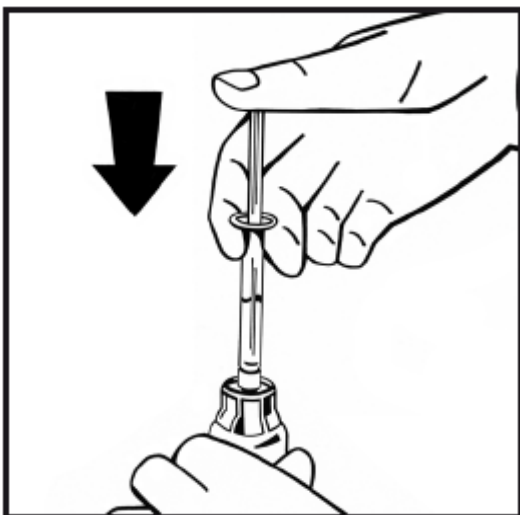


8. Verwijder de verpakking van de adapter van de bovenkant van de injectieflacon en voer deze af.

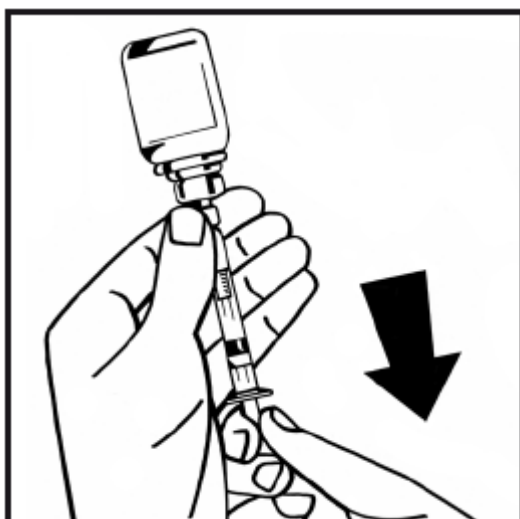
9. Bevestig de spuit met oplosmiddel stevig op de injectieflaconadapter door de spuit met de klok mee te draaien tot u weerstand voelt.



10. Spuit langzaam al het oplosmiddel in de injectieflacon met poeder door de zuigerstang omlaag te drukken.



11. Beweeg de injectieflacon, zonder de spuit te verwijderen, heel voorzichtig een paar keer of draai deze rond om het poeder op te lossen. Niet schudden. Wacht tot al het poeder helemaal is opgelost.
12. Controleer de uiteindelijke oplossing vóór toediening op vaste deeltjes. De oplossing moet helder, kleurloos en zo goed als vrij van zichtbare deeltjes zijn. Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of bezinksels bevatten.
13. Draai de injectieflacon met de spuit ondersteboven en trek langzaam de uiteindelijke oplossing op in de spuit. Zorg ervoor dat de volledige inhoud van de injectieflacon wordt opgetrokken in de spuit.



14. Maak de gevulde spuit los van de injectieflaconadapter door de injectieflacon tegen de klok in te draaien en voer de lege injectieflacon af.
15. De oplossing is nu klaar en moet direct worden gebruikt. Niet in de koelkast bewaren.
16. Reinig de geselecteerde injectieplaats met één van de meegeleverde alcoholdoekjes.
17. Bevestig de meegeleverde infusieset op de spuit.  
Steek de naald van de infusieset in de gekozen ader zoals u dat heeft geleerd. Als u een knelband heeft gebruikt om de ader gemakkelijker te kunnen zien, moet de knelband worden gelost voor u de oplossing begint te injecteren.  
Zorg dat er geen bloed terugstroomt in de spuit. Bloed dat terugstroomt in de spuit kan stollen en zo de spuit verstoppen, waardoor u niet meer de juiste dosis kunt injecteren.
18. Injecteer de oplossing in de ader met een trage snelheid, niet sneller dan 4 ml per minuut.

Als u meer dan één injectieflacon poeder gebruikt voor één behandeling, mag u opnieuw dezelfde injectienaald of infusieset gebruiken. De injectieflaconadapter en de spuit zijn bestemd voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Octapharma AB  
Lars Forssells gata 23  
112 75 Stockholm  
Zweden

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 februari 2017  
Datum van laatste verlenging: 22 september 2021

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.



## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

Octapharma AB  
Lars Forssells gata 23  
112 75 Stockholm  
Zweden

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Octapharma AB  
Lars Forssells gata 23  
112 75 Stockholm  
Zweden

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vihuma 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
simoctocog alfa (recombinant humane stollingsfactor VIII)

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 poeder injectieflacon bevat 250 IE simoctocog alfa (100 IE/ml na reconstitutie).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: sucrose, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, arginine hydrochloride,  
natriumcitraatdihydraat, poloxameer 188  
Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 poeder injectieflacon, 1 voorgevulde spuit met 2,5 ml water voor injecties, 1 injectieflaconadapter, 1 vleugelnaald, 2 alcoholdoekjes

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor intraveneus gebruik na reconstitutie.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. Injectieflacon bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C) gedurende één periode van maximaal 1 maand.

Uit de koelkast genomen: \_\_\_\_\_

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Octapharma AB  
Lars Forssells gata 23  
112 75 Stockholm  
Zweden

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/16/1168/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Vihuma 250

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**POEDER INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Vihuma 250 IE poeder voor oplossing voor injectie  
simoctocog alfa (recombinant humane stollingsfactor VIII)  
Voor intraveneus gebruik na reconstitutie.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vihuma 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
simoctocog alfa (recombinant humane stollingsfactor VIII)

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 poeder injectieflacon bevat 500 IE simoctocog alfa (200 IE/ml na reconstitutie).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: sucrose, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, arginine hydrochloride,  
natriumcitraatdihydraat, poloxameer 188  
Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 poeder injectieflacon, 1 voorgevulde spuit met 2,5 ml water voor injecties, 1 injectieflaconadapter, 1 vleugelnaald, 2 alcoholdoekjes

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor intraveneus gebruik na reconstitutie.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. Injectieflacon bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.



Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C) gedurende één periode van maximaal 1 maand.

Uit de koelkast genomen: \_\_\_\_\_

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Octapharma AB  
Lars Forssells gata 23  
112 75 Stockholm  
Zweden

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/16/1168/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Vihuma 500

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**POEDER INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Vihuma 500 IE poeder voor oplossing voor injectie  
simoctocog alfa (recombinant humane stollingsfactor VIII)  
Voor intraveneus gebruik na reconstitutie.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vihuma 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
simoctocog alfa (recombinant humane stollingsfactor VIII)

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 poeder injectieflacon bevat 1000 IE simoctocog alfa (400 IE/ml na reconstitutie).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: sucrose, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, arginine hydrochloride,  
natriumcitraatdihydraat, poloxameer 188  
Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 poeder injectieflacon, 1 voorgevulde spuit met 2,5 ml water voor injecties, 1 injectieflaconadapter, 1 vleugelnaald, 2 alcoholdoekjes

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor intraveneus gebruik na reconstitutie.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. Injectieflacon bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C) gedurende één periode van maximaal 1 maand.

Uit de koelkast genomen: \_\_\_\_\_

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Octapharma AB  
Lars Forssells gata 23  
112 75 Stockholm  
Zweden

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/16/1168/003

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Vihuma 1000

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**POEDER INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Vihuma 1000 IE poeder voor oplossing voor injectie  
simoctocog alfa (recombinant humane stollingsfactor VIII)  
Voor intraveneus gebruik na reconstitutie.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

## **GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

### **BUITENVERPAKKING**

#### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vihuma 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
simoctocog alfa (recombinant humane stollingsfactor VIII)

#### **2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 poeder injectieflacon bevat 2000 IE simoctocog alfa (800 IE/ml na reconstitutie).

#### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: sucrose, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, arginine hydrochloride,  
natriumcitraatdihydraat, poloxameer 188  
Zie bijsluiter voor meer informatie.

#### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 poeder injectieflacon, 1 voorgevulde spuit met 2,5 ml water voor injecties, 1 injectieflaconadapter, 1 vleugelnaald, 2 alcoholdoekjes

#### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor intraveneus gebruik na reconstitutie.

#### **6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

#### **7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

#### **8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

#### **9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. Injectieflacon bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C) gedurende één periode van maximaal 1 maand.

Uit de koelkast genomen: \_\_\_\_\_

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Octapharma AB  
Lars Forssells gata 23  
112 75 Stockholm  
Zweden

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/16/1168/004

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Vihuma 2000

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**POEDER INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Vihuma 2000 IE poeder voor oplossing voor injectie  
simoctocog alfa (recombinant humane stollingsfactor VIII)  
Voor intraveneus gebruik na reconstitutie.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**



## **GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

### **BUITENVERPAKKING**

#### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vihuma 2500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
simoctocog alfa (recombinant humane stollingsfactor VIII)

#### **2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 poeder injectieflacon bevat 2500 IE simoctocog alfa (1000 IE/ml na reconstitutie).

#### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: sucrose, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, arginine hydrochloride,  
natriumcitraatdihydraat, poloxameer 188  
Zie bijsluiter voor meer informatie.

#### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 poeder injectieflacon, 1 voorgevulde spuit met 2,5 ml water voor injecties, 1 injectieflaconadapter, 1 vleugelnaald, 2 alcoholdoekjes

#### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor intraveneus gebruik na reconstitutie.

#### **6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

#### **7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

#### **8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

#### **9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. Injectieflacon bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C) gedurende één periode van maximaal 1 maand.

Uit de koelkast genomen: \_\_\_\_\_

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Octapharma AB  
Lars Forssells gata 23  
112 75 Stockholm  
Zweden

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/16/1168/005

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Vihuma 2500

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**POEDER INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Vihuma 2500 IE poeder voor oplossing voor injectie  
simoctocog alfa (recombinant humane stollingsfactor VIII)  
Voor intraveneus gebruik na reconstitutie.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

## **GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

### **BUITENVERPAKKING**

#### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vihuma 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
simoctocog alfa (recombinant humane stollingsfactor VIII)

#### **2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 poeder injectieflacon bevat 3000 IE simoctocog alfa (1200 IE/ml na reconstitutie).

#### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: sucrose, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, arginine hydrochloride,  
natriumcitraatdihydraat, poloxameer 188  
Zie bijsluiter voor meer informatie.

#### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 poeder injectieflacon, 1 voorgevulde spuit met 2,5 ml water voor injecties, 1 injectieflaconadapter, 1 vleugelnaald, 2 alcoholdoekjes

#### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor intraveneus gebruik na reconstitutie.

#### **6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

#### **7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

#### **8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

#### **9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. Injectieflacon bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C) gedurende één periode van maximaal 1 maand.

Uit de koelkast genomen: \_\_\_\_\_

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Octapharma AB  
Lars Forssells gata 23  
112 75 Stockholm  
Zweden

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/16/1168/006

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Vihuma 3000

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**POEDER INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Vihuma 3000 IE poeder voor oplossing voor injectie  
simoctocog alfa (recombinant humane stollingsfactor VIII)  
Voor intraveneus gebruik na reconstitutie.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vihuma 4000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
simoctocog alfa (recombinant humane stollingsfactor VIII)

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 poeder injectieflacon bevat 4000 IE simoctocog alfa (1600 IE/ml na reconstitutie).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: sucrose, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, arginine hydrochloride,  
natriumcitraatdihydraat, poloxameer 188  
Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 poeder injectieflacon, 1 voorgevulde spuit met 2,5 ml water voor injecties, 1 injectieflaconadapter, 1 vleugelnaald, 2 alcoholdoekjes

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor intraveneus gebruik na reconstitutie.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. Injectieflacon bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C) gedurende één periode van maximaal 1 maand.

Uit de koelkast genomen: \_\_\_\_\_

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Octapharma AB  
Lars Forssells gata 23  
112 75 Stockholm  
Zweden

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/16/1168/007

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Vihuma 4000

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**POEDER INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Vihuma 4000 IE poeder voor oplossing voor injectie  
simoctocog alfa (recombinant humane stollingsfactor VIII)  
Voor intraveneus gebruik na reconstitutie.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**VOORGEVULDE SPIJT MET 2,5 ML WATER VOOR INJECTIES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oplosmiddel voor Vihuma  
Water voor injecties

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

2,5 ml

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

**Vihuma 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**  
**Vihuma 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**  
**Vihuma 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**  
**Vihuma 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**  
**Vihuma 2500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**  
**Vihuma 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**  
**Vihuma 4000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**  
simoctocog alfa (recombinant humane stollingsfactor VIII)

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Vihuma en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Vihuma en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Vihuma bevat de werkzame stof humane recombinante stollingsfactor VIII (ook wel simoctocog alfa genoemd). Factor VIII is nodig om het bloed te laten stollen en het bloeden te stoppen. Bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-tekort) ontbreekt factor VIII of werkt het niet naar behoren. Vihuma vervangt de ontbrekende factor VIII zodat het bloed normaal kan stollen. Het kan in alle leeftijdsgroepen worden gebruikt om bloedingen bij patiënten met hemofilie A te behandelen en te voorkómen.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Als u hier niet zeker over bent, neem dan contact op met uw arts.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Er bestaat een zeer kleine kans dat u een anafylactische reactie (een ernstige, plotselinge allergische reactie) op Vihuma krijgt. U moet alert zijn op de vroege verschijnselen van allergische reacties die vermeld staan in rubriek 4 "Allergische reacties".

Als een van deze symptomen optreedt, stop dan de injectie onmiddellijk en neem contact op met uw arts.

De vorming van remmers (antistoffen) is een bekende complicatie die kan optreden bij behandeling met alle geneesmiddelen met factor VIII. Deze remmers verhinderen – vooral in grote aantallen – dat de behandeling goed werkt. U of uw kind zal dan ook zorgvuldig worden gecontroleerd op de vorming van deze remmers. Als uw bloeding of de bloeding van uw kind niet onder controle gehouden wordt met Vihuma, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.

#### Complicaties met betrekking tot hart en vaten

Bij patiënten met bestaande cardiovasculaire risicofactoren (dat wil zeggen risicofactoren met betrekking tot hart en vaten) kan substitutiebehandeling met factor VIII het cardiovasculaire risico verhogen.

#### Kathetergerelateerde complicaties

Als u een centraal veneuze katheter nodig heeft, dan dient er rekening te worden gehouden met het risico op complicaties in verband met het gebruik van de katheter, waaronder lokale infecties, aanwezigheid van bacteriën in het bloed en trombose op de katheterplaats.

#### **Terugvinden herkomst**

Het is belangrijk dat u bijhoudt welke batchnummers van Vihuma u krijgt.

Daarom moet u elke keer dat u een nieuwe verpakking Vihuma krijgt, de datum en het batchnummer noteren. Het batchnummer vindt u op de verpakking na *{Lot}*. Bewaar deze gegevens op een veilige plaats.

#### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Vihuma nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

#### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

#### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Vihuma heeft geen invloed op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te bedienen.

#### **Vihuma bevat natrium**

Dit middel bevat 18,4 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon. Dit komt overeen met 0,92% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

De behandeling met Vihuma zal worden gestart door een arts die ervaren is in de behandeling van patiënten met hemofilie A. Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Vihuma wordt gewoonlijk in een ader geïnjecteerd (intraveneus) door uw arts of een verpleegkundige. U of iemand anders kan ook uw Vihuma-injectie geven, maar alleen na voldoende training.

Uw arts zal uw dosis Vihuma berekenen (in Internationale Eenheden = IE) op basis van uw klinische toestand en lichaamsgewicht, en van het feit of het wordt gebruikt om bloedingen te voorkómen of te behandelen. Hoe vaak u een injectie nodig heeft, zal afhankelijk zijn van hoe goed dit middel bij u werkt. Gewoonlijk is de behandeling voor hemofilie A een levenslange behandeling.

#### Het voorkómen van bloedingen

De gebruikelijke dosis Vihuma is 20 tot 40 IE per kg lichaamsgewicht, om de 2 tot 3 dagen. In sommige gevallen, vooral bij jongere patiënten, kunnen de injecties echter vaker nodig zijn of hogere doses noodzakelijk zijn.

#### Het behandelen van bloedingen

De dosis Vihuma wordt berekend op basis van uw lichaamsgewicht en de factor VIII-spiegels die moeten worden bereikt. De factor VIII-spiegels waarnaar wordt gestreefd, zullen afhankelijk zijn van de ernst en plaats van de bloeding.

Als u de indruk heeft dat Vihuma niet goed genoeg werkt, neem dan contact op met uw arts. Uw arts zal laboratoriumtesten laten uitvoeren om ervoor te zorgen dat u de juiste factor VIII-spiegels heeft. Dit is vooral belangrijk als u een grote operatie ondergaat.

#### Patiënten die factor VIII-remmers ontwikkelen

Als uw factor VIII de verwachte spiegels niet bereikt met Vihuma, of als de bloeding niet voldoende wordt gestopt, dan kan dat worden veroorzaakt door de ontwikkeling van factor VIII-remmers. Dit zal worden onderzocht door uw arts. U kunt eventueel een hogere dosis Vihuma nodig hebben, of een ander product, om de bloeding onder controle te brengen. Verhoog de totale dosis Vihuma niet om uw bloeding onder controle te brengen niet zonder met uw arts te overleggen.

#### **Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar**

De manier waarop Vihuma bij kinderen en jongeren tot 18 jaar wordt gebruikt, verschilt niet van de manier waarop het bij volwassenen wordt gebruikt. Omdat factor VIII-producten bij kinderen en jongeren tot 18 jaar mogelijk vaker moeten worden gebruikt, kan het zijn dat een centraal veneuze katheter moet worden aangebracht. Een centraal veneuze katheter is een externe verbinding waardoor geneesmiddelen in de bloedbaan kunnen worden gebracht zonder dat een injectie door de huid nodig is.

#### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Er zijn geen symptomen van overdosering gerapporteerd. Als u meer Vihuma heeft geïnjecteerd dan zou moeten, informeer dan uw arts.

#### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Ga direct verder met de volgende dosis en ga door zoals geadviseerd door uw arts.

#### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Stop niet met het gebruik van Vihuma zonder uw arts te raadplegen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

#### **Stop onmiddellijk met het gebruik van dit middel en roep spoedeisende medische hulp in als:**

- **u symptomen van allergische reacties krijgt**  
Allergische reacties kunnen onder andere bestaan uit huiduitslag, netelroos (bultjes op de huid), jeukende huiduitslag (urticaria), waaronder jeukende huiduitslag over het hele lichaam, gezwollen lippen en tong, kortademigheid, piepende ademhaling, beklemmend gevoel op de borst, braken, rusteloosheid, lage bloeddruk en duizeligheid. Dit kunnen vroege symptomen zijn van een anafylactische shock: een heftige reactie van uw lichaam door een erge allergie. Als u ernstige, plotselinge allergische (anafylactische) reacties krijgt (zeer zelden: kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 personen), moet het injecteren onmiddellijk worden

gestopt en moet u direct contact opnemen met uw arts. Bij ernstige symptomen is directe spoedeisende behandeling noodzakelijk.

- **u merkt dat het middel niet meer goed werkt (bloeding stopt niet of u krijgt vaak bloedingen)**

Bij kinderen en jongeren die niet eerder werden behandeld met geneesmiddelen met factor VIII kunnen zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10 patiënten) remmende antistoffen worden gevormd (zie rubriek 2).

Bij patiënten die eerder werden behandeld met geneesmiddelen met factor VIII (behandeling langer dan 150 dagen) komt dit echter soms voor (bij maximaal 1 op de 100 patiënten). Als dit gebeurt, werken de geneesmiddelen van u of uw kind misschien niet meer goed en kan u of uw kind hardnekkige bloedingen krijgen. Als dit gebeurt, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

**Vaak voorkomende bijwerkingen kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen**

Overgevoeligheid, koorts.

**Soms voorkomende bijwerkingen kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen**

Tintelend of doof gevoel (paresthesie), hoofdpijn, duizeligheid, draaiduizeligheid, kortademigheid, droge mond, rugpijn, ontsteking op de plaats van injectie, pijn op de plaats van injectie, een vaag gevoel van lichamelijk ongemak (malaise), bloedarmoede veroorzaakt door bloedingen (hemorragische anemie), bloedarmoede (anemie), pijn op de borst, niet-neutraliserende antistof positief (in eerder behandelde patiënten).

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden **via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de doos en de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren. De injectieflacon in de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Vóór bereiding kan het poeder van Vihuma gedurende één enkele periode van maximaal 1 maand op kamertemperatuur worden bewaard (maximaal 25°C). Noteer op de buitenverpakking de datum waarop u u Vihuma begint te bewaren op kamertemperatuur. Het product mag daarna niet opnieuw in de koelkast worden bewaard.

Gebruik de klaargemaakte oplossing direct na bereiding.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de beveiligde verpakking van vooral de spuit en/of de injectieflacon is aangetast.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

## Welke stoffen zitten er in dit middel?

### Poeder:

- De werkzame stof in dit middel is de recombinante humane stollingsfactor VIII (simoctocog alfa).  
Elke injectieflacon met poeder bevat 250, 500, 1000, 2000, 2500, 3000 of 4000 IE simoctocog alfa.  
Elke gereconstitueerde oplossing bevat ongeveer 100, 200, 400, 800, 1000, 1200 of 1600 IE/ml simoctocog alfa.
- De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, arginine hydrochloride, natriumcitraatdihydraat en poloxameer 188. Zie rubriek 2, "Vihuma bevat natrium".

### Oplosmiddel:

water voor injecties

## Hoe ziet Vihuma eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Vihuma is een poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie. Het poeder is een wit tot gebroken wit poeder in een injectieflacon van glas. Het oplosmiddel is water voor injecties in een voorgevulde glazen spuit.

Na bereiding is de oplossing helder, kleurloos en vrij van vreemde deeltjes.

Elke verpakking van Vihuma bevat:

- 1 injectieflacon poeder met 250, 500, 1000, 2000, 2500, 3000 of 4000 IE simoctocog alfa
- 1 voorgevulde spuit met 2,5 ml water voor injecties
- 1 injectieflaconadapter
- 1 vleugelnaald
- 2 alcoholdoekjes

## Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Norge**

Biotest AG (Germany)  
Tlf: +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**

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

**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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

#### 'On demand'-behandeling

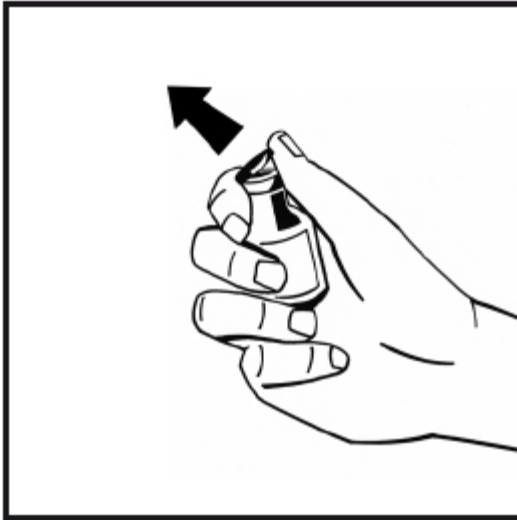
De toe te dienen hoeveelheid en de toedieningsfrequentie moeten altijd gericht zijn op de individuele klinische werkzaamheid bij de patiënt.

In geval van de volgende bloedingen mag de factor VIII-activiteit niet dalen onder de in de overeenkomstige periode bepaalde plasma-activiteitswaarde (als % van normaal of IE/dl). De volgende tabel kan worden gebruikt als doseringsleidraad bij bloedingen en chirurgische ingrepen.

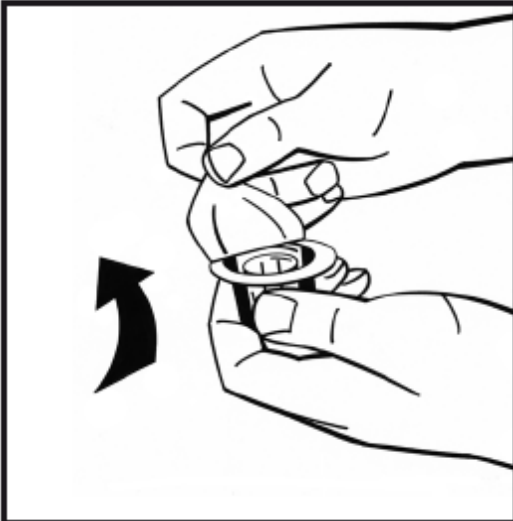
<b>Mate van bloeding/ type van chirurgische ingreep</b>	<b>Vereiste factor VIII- waarde (%) (IE/dl)</b>	<b>Dosisfrequentie (uren)/ duur van de behandeling (dagen)</b>
<b><u>Bloeding</u></b>		
Beginnende hemartrose, spier- of mondbloeding	20–40	De toediening om de 12 tot 24 uur herhalen. Minstens 1 dag, tot de bloeding gestelpt is, zoals blijkt uit het verdwijnen van de pijn, of heling is verkregen.
Meer uitgebreide hemartrose, spierbloeding of hematomen	30–60	Herhaal het infuus om de 12 tot 24 uur gedurende 3 tot 4 dagen of langer, tot het acute ongemak en de pijn verdwenen zijn.
Levensbedreigende bloedingen	60–100	Herhaal het infuus om de 8 tot 24 uur tot het gevaar geweken is.
<b><u>Chirurgische ingreep</u></b>		
Kleine ingrepen, met inbegrip van tandextractie	30–60	Om de 24 uur, minstens 1 dag, tot heling is opgetreden.
Zware ingrepen	80–100 (pre- en postoperatief)	Herhaal het infuus om de 8 tot 24 uur tot de wond voldoende geheeld is, vervolg dan de behandeling nog minstens 7 dagen om een factor VIII- activiteit te behouden tussen 30% en 60% (IE/dl).

## INSTRUCTIES VOOR VOORBEREIDING EN TOEDIENING

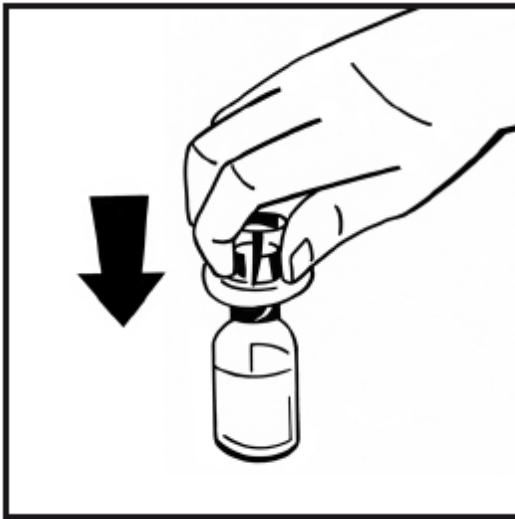
1. Laat de spuit met oplosmiddel (water voor injecties) en het poeder in de gesloten injectieflacon op kamertemperatuur komen. U kunt dit doen door deze in uw handen te houden tot ze net zo warm aanvoelen als uw handen. Gebruik geen andere methode voor het opwarmen van de injectieflacon en voorgevulde spuit. Deze temperatuur moet tijdens bereiding worden behouden.
2. Verwijder de plastic flip-off dop van de injectieflacon met poeder, zodat het middenstuk van de rubber stop zichtbaar wordt. Verwijder niet de grijze stop of de metalen ring rond de bovenkant van de injectieflacon.



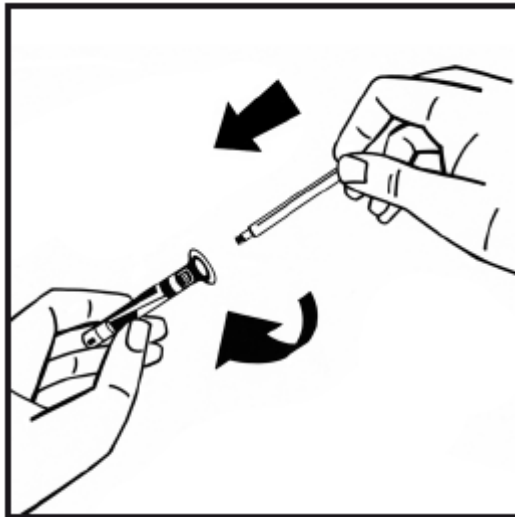
3. Reinig de bovenkant van de injectieflacon met een alcoholdoekje. Laat de alcohol drogen.
4. Verwijder de papieren beschermlaag van de verpakking die de injectieflaconadapter bevat. Laat de adapter in de verpakking.



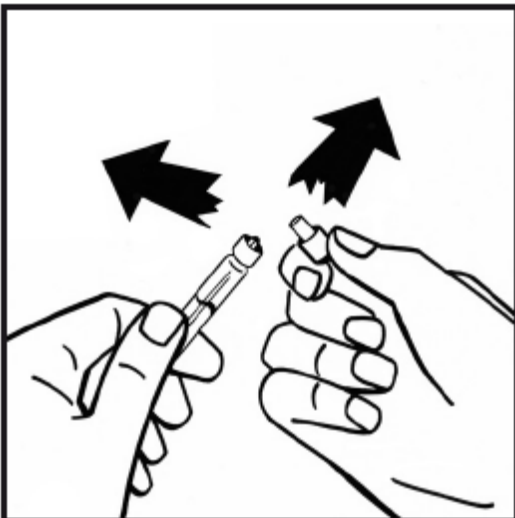
5. Plaats de injectieflacon met poeder op een effen oppervlak en houd deze stevig vast. Pak de verpakking met de adapter en plaats de injectieflaconadapter op het midden van de rubber stop van de flacon met poeder. Druk de verpakking van de adapter stevig omlaag tot de punt van de adapter door de rubber stop dringt. De adapter klikt vast op de injectieflacon wanneer dit is gebeurd.



6. Verwijder de papieren bescherm laag van de verpakking die de voorgevulde spuit bevat. Houd de zuigerstang bij het uiteinde vast en raak de schacht niet aan. Schroef het uiteinde met schroefdraad van de zuigerstang in de zuiger van de spuit met oplosmiddel door de zuigerstang met de klok mee te draaien tot u een lichte weerstand voelt.

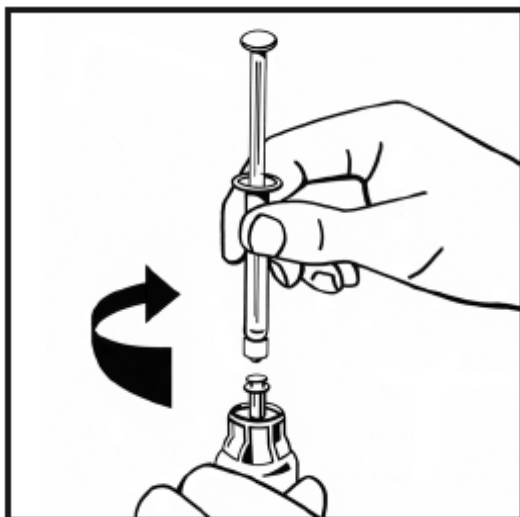


7. Breek de beveiligde plastic bescherm punt van het andere uiteinde van de spuit met oplosmiddel af bij de perforatie op de dop. Raak de binnenkant van de dop of de punt van de spuit niet aan.

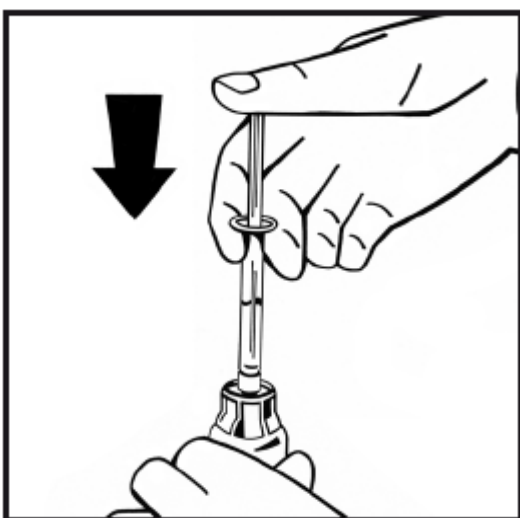


8. Verwijder de verpakking van de adapter van de bovenkant van de injectieflacon en voer deze af.

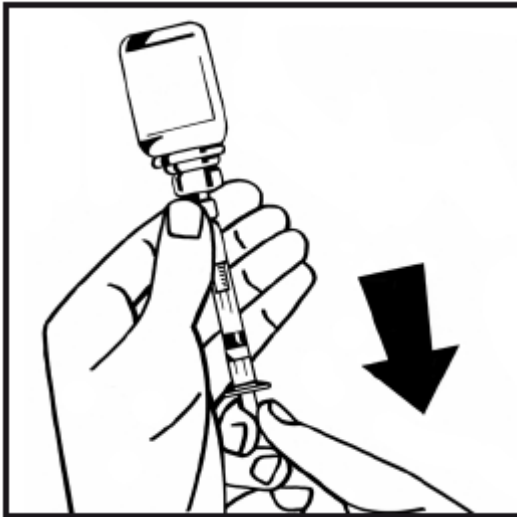
9. Bevestig de spuit met oplosmiddel stevig op de injectieflaconadapter door de spuit met de klok mee te draaien tot u weerstand voelt.



10. Spuit langzaam al het oplosmiddel in de injectieflacon met poeder door de zuigerstang omlaag te drukken.



11. Beweeg de injectieflacon, zonder de spuit te verwijderen, heel voorzichtig een paar keer of draai deze rond om het poeder op te lossen. Niet schudden. Wacht tot al het poeder helemaal is opgelost.
12. Controleer de uiteindelijke oplossing vóór toediening op vaste deeltjes. De oplossing moet helder, kleurloos en zo goed als vrij van zichtbare deeltjes zijn. Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of bezinksels bevatten.
13. Draai de injectieflacon met de spuit ondersteboven en trek langzaam de uiteindelijke oplossing op in de spuit. Zorg ervoor dat de volledige inhoud van de injectieflacon wordt opgetrokken in de spuit.



14. Maak de gevulde spuit los van de injectieflaconadapter door de injectieflacon tegen de klok in te draaien en voer de lege injectieflacon af.
15. De oplossing is nu klaar en moet direct worden gebruikt. Niet in de koelkast bewaren.
16. Reinig de geselecteerde injectieplaats met één van de meegeleverde alcoholdoekjes.
17. Bevestig de meegeleverde infusieset op de spuit.  
Steek de naald van de infusieset in de gekozen ader zoals u dat heeft geleerd. Als u een knelband heeft gebruikt om de ader gemakkelijker te kunnen zien, moet de knelband worden gelost voor u de oplossing begint te injecteren.  
Zorg dat er geen bloed terugstroomt in de spuit. Bloed dat terugstroomt in de spuit kan stollen en zo de spuit verstoppen, waardoor u niet meer de juiste dosis kunt injecteren.
18. Injecteer de oplossing in de ader met een trage snelheid, niet sneller dan 4 ml per minuut.

Als u meer dan één injectieflacon poeder gebruikt voor één behandeling, mag u opnieuw dezelfde injectienaald of infusieset gebruiken. De injectieflaconadapter en de spuit zijn bestemd voor eenmalig gebruik.