

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

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

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

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

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

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

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Ein mL rekonstituierter Lösung enthält 7,35 mg Natrium (18,4 mg Natrium pro Durchstechflasche).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pulver: weißes bis cremefarbenes, krümeliges Pulver.

Lösung: eine klare, farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Vihuma kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Therapieüberwachung

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

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

Dosierung

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

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

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

Bedarfstherapie

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

Erforderliche Einheiten = Körpergewicht (kg) × erwünschter Faktor VIII-Anstieg (%) (I.E./dL) × 0,5 (I.E./kg pro I.E./dL)

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

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

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

Siehe Tabelle auf Seite 2

Prophylaxe

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

In manchen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungs-

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

intervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Vihuma ist für die intravenöse Anwendung bestimmt.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Überempfindlichkeit

Wie bei jedem intravenösen Proteinprodukt sind allergische Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. Vihuma enthält neben Faktor VIII Spuren anderer menschlicher Proteine aus den Wirtszellen. Wenn Überempfindlichkeitssymptome auftreten, sollten die Patienten angewiesen werden, das Arzneimittel sofort abzusetzen und ihren Arzt zu kontaktieren. Patienten sollten über Früh-

zeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen aufgeklärt werden, wie zum Beispiel Nesselausschlag, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Keuchen, Hypotonie und anaphylaktischer Schock.

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

Inhibitoren

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

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

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

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

Kardiovaskuläre Ereignisse

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

Katheter-assoziierte Komplikationen

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

Kinder und Jugendliche

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

Hinweis zu den sonstigen Bestandteilen (Natriumgehalt)

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In seltenen Fällen wurden bei Faktor VIII-Präparaten Überempfindlichkeits- oder al-

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

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

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

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

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

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

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

Kinder und Jugendliche

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

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

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

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

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

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es sind keine Fälle einer Überdosierung bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Der Faktor VIII/von-Willebrand-Faktor-Komplex besteht aus zwei Molekülen (Faktor VIII und von-Willebrand-Faktor) mit verschiedenen physiologischen Funktionen. Wird einem Hämophilie-A-Patienten Faktor VIII injiziert, so bindet dieser im Blutkreislauf an den von-Willebrand-Faktor. Aktivierter Faktor VIII wirkt als Kofaktor für aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Umwandlung von Faktor X in aktivierten Faktor X. Der aktivierte Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wandelt dann Fibrinogen in Fibrin um und führt so zur Bildung eines Gerinnsels. Hämophilie A ist eine X chromosomal-

gebundene, erbliche Störung der Blutgerinnung, aufgrund erniedrigter Faktor VIII:C-Spiegel. Als Folge treten starke Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen auf. Diese können spontan oder als Folge von Unfällen oder chirurgischen Traumata entstehen. Die Substitutionstherapie hebt den Plasmaspiegel des Faktor VIII an und ermöglicht so eine vorübergehende Korrektur des Faktor VIII-Mangels und der Blutungsneigung.

Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 bis 65 Jahren

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

Behandlung von Blutungen: Die mittlere Dosis zur Behandlung von Episoden mit Durchbruchblutungen betrug 33,0 I.E./kg bei diesen Patienten unter prophylaktischer Behandlung. In einer anderen klinischen Studie erhielten 22 erwachsene Patienten eine Bedarfsbehandlung. Insgesamt wurden 986 Blutungsepisoden mit einer mittleren Dosis von 30,9 I.E./kg behandelt. Im Allgemeinen waren für leichte Blutungen etwas niedrigere und für schwere Blutungen bis zu dreifach höhere mittlere Dosen erforderlich.

Individualisierte Prophylaxe: Die individualisierte PK-basierte Prophylaxe wurde bei 66 erwachsenen vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A untersucht.

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

Kinder und Jugendliche

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Erwachsene

Siehe Tabellen 2 bis 4

Kinder und Jugendliche

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

Gewichtsangepasste Untergruppen

Siehe Tabelle 5

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Es wurden keine Studien zum mutagenen Potential von Vihuma durchgeführt.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver
Saccharose
Natriumchlorid
Calciumchlorid-Dihydrat
Argininhydrochlorid
Natriumcitrat-Dihydrat
Poloxamer 188

Lösungsmittel
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
2 Jahre.

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

Nach Rekonstitution

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

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das gebrauchsfertige Arzneimittel sofort nach Rekonstitution verwendet werden. Wird das gebrauchsfertige Arzneimittel nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungszeit und die Bedingungen vor Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.

Die rekonstituierte Lösung ist bei Raumtemperatur aufzubewahren. Nach der Rekonstitution nicht kühlen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

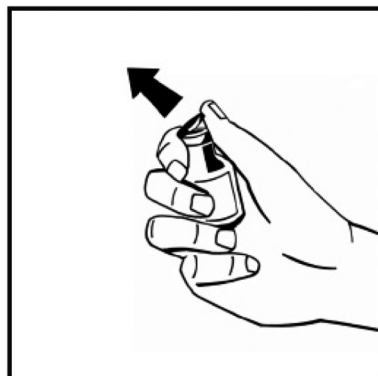
Das Pulver darf nur mit dem mitgelieferten Lösungsmittel (2,5 mL Wasser für Injektionszwecke) und unter Verwendung des mitgelieferten Injektionssets rekonstituiert werden.

Die Durchstechflasche sollte vorsichtig geschwenkt werden, bis das gesamte Pulver aufgelöst ist. Nach der Rekonstitution sollte die Lösung wieder in die Spritze aufgezo-gen werden.

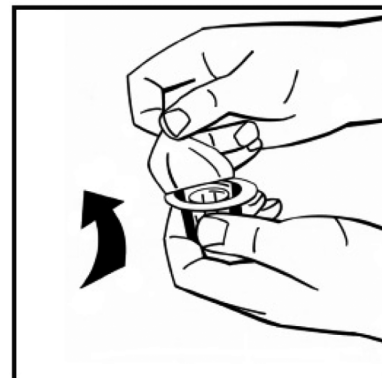
Das rekonstituierte Arzneimittel muss vor der Verabreichung per Sichtkontrolle auf Partikel und Verfärbungen hin geprüft werden. Das rekonstituierte Arzneimittel ist eine klare, farblose Lösung, die frei von Fremdkörpern ist und einen pH-Wert zwischen 6,5 und 7,5 aufweist. Verwenden Sie keine Lösungen,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

Anweisungen zur Vorbereitung und Verabreichung

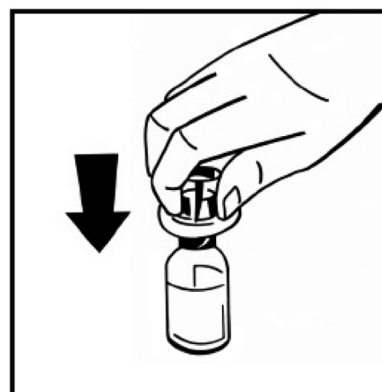
1. Bringen Sie die Lösungsmittelspritze (mit Wasser für Injektionszwecke) und das Pulver in der verschlossenen Durchstechflasche vor der Anwendung auf Zimmertemperatur. Sie können dazu die Behälter in den Händen halten, bis sie sich so warm wie Ihre Hände anfühlen. Wenden Sie keine andere Methode zum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



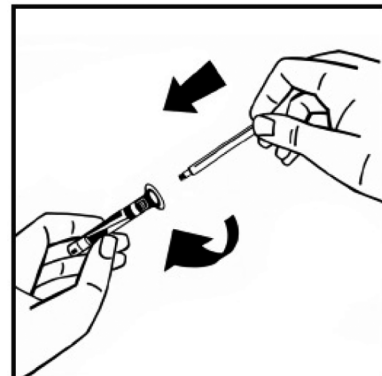
3. Wischen Sie den Gummistopfen der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer ab. Lassen Sie den Alkohol trocknen.
4. Ziehen Sie die Schutzfolie von der Verpackung des Durchstechflaschen-Adapters ab. Lassen Sie den Adapter in seiner Verpackung.



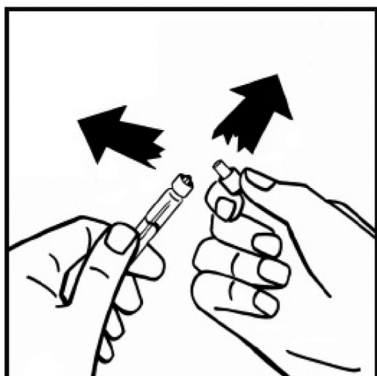
5. Stellen Sie die Durchstechflasche mit dem Pulver auf eine ebene Unterlage und halten Sie sie fest. Nehmen Sie den Adapter mit seiner Verpackung und platzieren Sie den Durchstechflaschen-Adapter mittig über dem Gummistopfen der Durchstechflasche mit dem Pulver. Drücken Sie die Adapterverpackung mit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



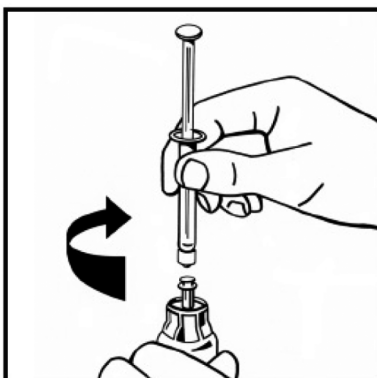
6. Ziehen Sie die Schutzfolie von der Verpackung der Fertigspritze ab. Halten Sie den Spritzenstempel am Ende und berühren Sie nicht den Schaft. Schrauben Sie das Ende des Spritzenstempels mit dem Gewinde auf den Kolben der Lösungsmittelspritze, indem Sie den Stempel im Uhrzeigersinn drehen, bis Sie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



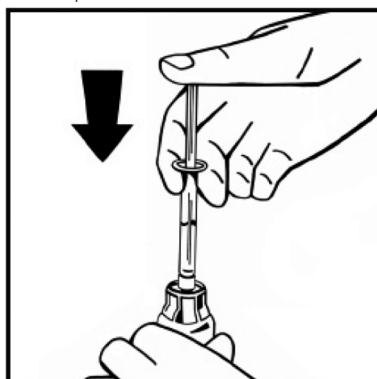
7. Brechen Sie die Spritzenkappe aus Plastik vom anderen Ende der Lösungsmittelspritze an der Perforation ab. Berühren Sie nicht die Innenseite der Kappe oder der Spritzenspitze.



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

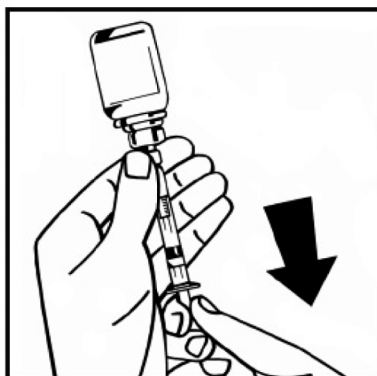


10. Injizieren Sie langsam das gesamte Lösungsmittel in die Durchstechflasche mit dem Pulver, indem Sie den Spritzenstempel nach unten drücken.



11. Zum Auflösen des Pulvers schwenken Sie die Durchstechflasche einige Male leicht im Kreis, ohne dabei die Spritze zu entfernen. Nicht schütteln. Warten Sie bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat.
12. Prüfen Sie die fertige Lösung vor der Verabreichung auf Partikel. Die Lösung sollte klar und farblos sein und frei von sichtbaren Partikeln. Verwenden Sie keine Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen enthalten.

13. Drehen Sie die mit der Spritze verbundene Durchstechflasche auf den Kopf und ziehen Sie die fertige Lösung langsam in die Spritze auf. Stellen Sie sicher, dass der gesamte Inhalt der Durchstechflasche in die Spritze überführt wird.



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

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Octapharma AB
Lars Forssells gata 23
112 75 Stockholm
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1168/001
EU/1/16/1168/002
EU/1/16/1168/003
EU/1/16/1168/004
EU/1/16/1168/005
EU/1/16/1168/006
EU/1/16/1168/007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

13. Februar 2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. September 2021

10. STAND DER INFORMATION

10/2022

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt