ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jivi 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Jivi 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Jivi 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Jivi 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Jivi 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Nach Rekonstitution mit dem beigefügten Lösungsmittel enthält ein ml Lösung etwa 100 I.E. (250 I.E./2,5 ml) des humanen Blutgerinnungsfaktors VIII, Damoctocog alfa pegol.

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

Nach Rekonstitution mit dem beigefügten Lösungsmittel enthält ein ml Lösung etwa 200 I.E. (500 I.E./2,5 ml) des humanen Blutgerinnungsfaktors VIII, Damoctocog alfa pegol.

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

Nach Rekonstitution mit dem beigefügten Lösungsmittel enthält ein ml Lösung etwa 400 I.E. (1 000 I.E./2,5 ml) des humanen Blutgerinnungsfaktors VIII, Damoctocog alfa pegol.

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

Nach Rekonstitution mit dem beigefügten Lösungsmittel enthält ein ml Lösung etwa 800 I.E. (2 000 I.E./2,5 ml) des humanen Blutgerinnungsfaktors VIII, Damoctocog alfa pegol.

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

Nach Rekonstitution mit dem beigefügten Lösungsmittel enthält ein ml Lösung etwa 1 200 I.E. (3 000 I.E./2,5 ml) des humanen Blutgerinnungsfaktors VIII, Damoctocog alfa pegol.

Zur Bestimmung der Aktivität in Internationalen Einheiten (I.E.) wird der chromogene Test gemäß Europäischem Arzneibuch verwendet.
Die spezifische Aktivität von Jivi beträgt etwa 10 000 I.E./mg Protein.

Der Wirkstoff Damoctocog alfa pegol ist ein spezifisch PEGylierter rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII mit deletierter B-Domäne. Er wird in einer Baby-Hamster-Nierenzelllinie (BHK) hergestellt und weist einen 60 kDa großen, verzweigten Polyethylenglykol (PEG)-Anteil, bestehend aus zwei 30 kDa großen PEG-Anteilen, auf. Die Molekülmasse des Proteins beträgt ca. 234 kDa.

Jivi wird ohne Zugabe von Proteinen menschlichen oder tierischen Ursprungs während des Zellkulturprozesses, der Aufreinigung, PEGylierung oder endgültigen Formulierung hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pulver: fest, weiß bis leicht gelblich.
Lösungsmittel: klare Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Überwachung eines Arztes erfolgen, der mit der Behandlung von Hämophilie vertraut ist.

Überwachung der Therapie

Während der Behandlung wird eine geeignete Bestimmung der Faktor VIII-Spiegel empfohlen, um das Erreichen adäquater Faktor VIII-Spiegel zu bestätigen. Das Ansprechen einzelner Patienten auf Faktor VIII kann unterschiedlich sein und zu verschiedenen Halbwertszeiten und Recovery-Werten führen. Die nach Körpergewicht berechnete Dosis muss möglicherweise bei übergewichtigen Patienten angepasst werden. Insbesondere bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie durch Gerinnungstests (Faktor VIII-Aktivität im Plasma) unerlässlich.

Wenn zur Bestimmung der Faktor VIII-Aktivität in Blutproben der Patienten ein *In-vitro*-Assay basierend auf der aktivierten Thromboplastinzeit (aPTT) im Einstufen-Gerinnungstest verwendet wird, kann die resultierende Faktor VIII-Aktivität im Plasma signifikant von dem verwendeten aPTT-Reagenz und dem verwendeten Referenzstandard beeinflusst werden, was eine Über- oder Unterschätzung der Faktor VIII-Aktivität zur Folge haben kann. Es können zudem signifikante Abweichungen zwischen den Ergebnissen eines mit spezifischen Reagenzien durchgeführten aPTT-basierten Einstufen-Gerinnungstests und dem chromogenen Test auftreten. Dies ist bei der Überwachung der Faktor VIII-Aktivität von Jivi bei einem Wechsel des Labors und/oder verwendeter Testreagenzien von großer Wichtigkeit. Dies gilt auch für modifizierte, lang wirksame Faktor VIII-Produkte.

Labore sollten ihre Methoden einer Genauigkeitsprüfung unterziehen, bevor sie die Aktivität von Jivi bestimmen. Eine Feldstudie deutet darauf hin, dass die Faktor VIII-Aktivität von Jivi im Plasma entweder mit Hilfe eines validierten chromogenen Tests oder eines Einstufen-Gerinnungstests mit spezifischen Reagenzien bestimmt werden kann. Bei Jivi können mit einigen Silica-basierten Einstufen-Gerinnungstests (z. B. APTT-SP, STA-PTT) zu geringe Werte für die Faktor VIII-Aktivität von Jivi in Plasmaproben bestimmt werden, während einige Reagenzien wie z. B. solche mit Kaolin-basierten Aktivatoren möglicherweise zu hohe Werte ergeben.

Die klinische Wirkung von Faktor VIII ist der wichtigste Aspekt bei der Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung. Möglicherweise ist eine Anpassung der individuellen Dosierung beim Patienten erforderlich, um zufriedenstellende klinische Ergebnisse zu erzielen. Falls die berechnete Dosis nicht zu den erwarteten Faktor VIII-Spiegeln führt oder Blutungen nicht durch die Verabreichung der berechneten Dosis gestillt werden können, sollten Inhibitoren von Faktor VIII im Blutkreislauf oder Anti-PEG-Antikörper in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

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

Die Anzahl der verabreichten Faktor VIII-Einheiten wird in I.E. angegeben, basierend auf dem aktuellen WHO-Standard für Faktor VIII-Produkte. Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (bezogen auf normales menschliches Plasma) oder vorzugsweise in I.E. (bezogen auf einen internationalen Standard für Faktor VIII im Plasma) angegeben.

Eine I.E. der Faktor VIII-Aktivität entspricht der Menge an Faktor VIII in einem Milliliter normalem menschlichem Plasma.

Bedarfsbehandlung

Die Berechnung der erforderlichen Faktor VIII-Dosis basiert auf dem empirischen Befund, dass die Gabe von 1 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor VIII-Aktivität im Plasma um 1,5-2,5 %, bezogen auf den Normalwert, anhebt.
Die erforderliche Dosis von Jivi wird mit folgender Formel berechnet:

Erforderliche Einheiten = Körpergewicht (kg) x erwünschter Faktor VIII-Anstieg (% oder I.E./dl) x Kehrwert der beobachteten Recovery (d. h. 0,5 bei einer Recovery von 2,0 %).

Die Dosis und die Häufigkeit der Anwendung sollten sich stets an der erforderlichen klinischen Wirksamkeit im Einzelfall orientieren.

Im Falle der folgenden Blutungsereignisse sollte die Faktor VIII-Aktivität im entsprechenden Zeitraum nicht unter die angegebenen Werte für die Aktivität im Plasma (in % der Norm) fallen. Die folgende Tabelle enthält Richtwerte für die Dosierung bei Blutungsereignissen und chirurgischen Eingriffen:

Tabelle 1: Richtwerte für die Dosierung bei Blutungsereignissen und chirurgischen Eingriffen bei Jugendlichen und Erwachsenen

Schwere der Blutung/Art des chirurgischen Eingriffs	Benötigter Faktor VIII-Spiegel (%) (I.E./dl)	Häufigkeit der Dosierung (Stunden)/Behandlungsdauer (Tage)
Blutungen Gelenkblutungen im Frühstadium, Muskelblutungen, Blutungen im Mundbereich	20-40	Injektion alle 24 bis 48 Stunden wiederholen, mindestens 1 Tag, bis die (durch Schmerzen erkennbare) Blutung gestillt bzw. Wundheilung erreicht ist.
Ausgeprägtere Gelenkblutungen, Muskelblutungen oder Hämatome	30-60	Injektion alle 24 bis 48 Stunden für 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und akute Behinderungen beseitigt sind.
Lebensbedrohliche Blutungen	60-100	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis der Patienten außer Gefahr ist.
Chirurgische Eingriffe Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktionen	30-60	Injektion alle 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die Wundheilung erreicht ist.
Größere Eingriffe	80-100 (prä- und postoperativ)	Injektion alle 12 bis 24 Stunden wiederholen, bis ausreichende Wundheilung erreicht ist; dann für mindestens weitere 7 Tage einen Faktor VIII-Spiegel von 30-60 % (I.E./dl) aufrechterhalten.

Prophylaxe

Alle Behandlungsentscheidungen zur Bestimmung geeigneter prophylaktischer Behandlungsschemata sollten sich nach der klinischen Situation des jeweiligen Patienten und dem Ansprechen auf die Behandlung richten.

Die Dosis zur Prophylaxe beträgt 45-60 I.E./kg alle 5 Tage. In Abhängigkeit von den klinischen Merkmalen des Patienten kann die Dosis auch 60 I.E./kg alle 7 Tage oder 30-40 I.E./kg zweimal wöchentlich betragen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Bei übergewichtigen Patienten sollte die maximale Dosis zur Prophylaxe pro Injektion ca. 6000 I.E. nicht überschreiten.

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Jivi darf bei zuvor unbehandelten Patienten und bei Patienten in einem Alter unter 12 Jahren nicht angewendet werden.

Jugendliche

Die Dosierung bei der Bedarfsbehandlung und Prophylaxe von jugendlichen Patienten entspricht der bei erwachsenen Patienten.

Ältere Patienten

Die Erfahrungen bei Patienten ab 65 Jahren sind begrenzt.

Art der Anwendung

Jivi ist zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Jivi sollte über einen Zeitraum von 2 bis 5 Minuten, je nach Gesamtvolumen, intravenös injiziert werden. Die Verabreichungsgeschwindigkeit sollte sich nach dem Befinden des Patienten richten (maximale Injektionsrate: 2,5 ml/Minute).

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Maus- oder Hamsterproteine.

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

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Anwendung von Jivi auftreten. Das Arzneimittel kann Spuren von Maus- und Hamsterproteinen enthalten. Überempfindlichkeitsreaktionen können auch durch Antikörper gegen PEG bedingt sein (siehe Absatz Immunantwort auf PEG). Wenn Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, sollten die Patienten angewiesen werden, die Anwendung des Arzneimittels sofort abzubrechen und ihren Arzt zu kontaktieren. Die Patienten sollten entsprechend unterwiesen werden, um die ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion wie Nesselsucht, generalisierte Urtikaria, Brustenge, pfeifende Atmung, Hypotonie und Anaphylaxie zu erkennen. Gegebenenfalls ist eine symptomatische Behandlung der Überempfindlichkeit einzuleiten. Bei Anaphylaxie oder Schock sind die aktuellen medizinischen Behandlungsstandards 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 modifizierten Bethesda-Assays quantifiziert werden. Das Risiko, Inhibitoren zu entwickeln, korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Exposition gegenüber dem Faktor VIII. Dieses Risiko ist innerhalb der ersten 50 Expositionstage am größten, besteht allerdings lebenslang fort, wobei dies aber selten ist. In seltenen Fällen können sich Inhibitoren nach den ersten 50 Expositionstagen bilden.

Die klinische Relevanz der Inhibitorentwicklung ist abhängig vom Titer des Inhibitors, wobei niedrigtitrige Inhibitoren ein geringeres Risiko eines ungenügenden klinischen Ansprechens aufweisen als solche mit hohem Titer.

Ganz allgemein sollten alle Patienten, die mit Faktor VIII-Produkten 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-Inhibitoren 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.

Immunantwort auf PEG

Eine klinische Immunantwort in Verbindung mit Antikörpern gegen PEG, die sich in Symptomen einer akuten Überempfindlichkeitsreaktion und/oder einem Verlust der Arzneimittelwirksamkeit zeigte, wurde überwiegend in den ersten 4 Expositionstagen beobachtet. Niedrige Faktor VIII-Spiegel nach der Injektion ohne nachweisbare Faktor VIII-Inhibitoren deuten darauf hin, dass der Verlust der Arzneimittelwirksamkeit wahrscheinlich durch Anti-PEG-Antikörper verursacht wurde. In diesen Fällen sollte Jivi abgesetzt und die Patienten auf ein zuvor wirksames Faktor VIII-Produkt umgestellt werden.

Mit zunehmendem Alter wurde eine signifikante Abnahme des Risikos einer Immunantwort auf PEG beobachtet. Diese Wirkung könnte mit einer entwicklungsbedingten Veränderung des Immunsystems zusammenhängen, und auch wenn das Festlegen einer eindeutigen Altersgrenze für die Risikoänderung schwierig ist, tritt dieses Phänomen hauptsächlich bei jungen Kindern mit Hämophilie auf.

Die Bedeutung eines möglichen Risikos für betroffene Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktion gegen PEGylierte Proteine ist nicht bekannt. Aus den vorliegenden Daten geht hervor, dass der Titer der IgM-Antikörper gegen PEG bei den Betroffenen nach dem Absetzen von Jivi abnahm und die Antikörper nach einiger Zeit nicht mehr nachweisbar waren. Eine Kreuzreaktivität der IgM-Antikörper gegen PEG mit anderen, nicht modifizierten Faktor VIII-Produkten wurde nicht beobachtet. Alle Patienten konnten mit ihren früher verwendeten Faktor VIII-Produkten erfolgreich behandelt werden.

Kardiovaskuläre Ereignisse

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

Katheter-assoziierte Komplikationen

Wenn ein zentralvenöser Katheter (ZVK) erforderlich ist, sollte das Risiko von ZVK-assoziierten Komplikationen einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und ZVK-assoziierten Thrombosen berücksichtigt werden.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene und für Jugendliche. Jivi darf bei Patienten unter 12 Jahren und bei zuvor unbehandelten Patienten nicht angewendet werden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungen von Produkten mit humanem Gerinnungsfaktor VIII (rDNS) und anderen Arzneimitteln berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Stillzeit

Mit Faktor VIII wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien durchgeführt. Aufgrund des seltenen Auftretens von Hämophilie A bei Frauen liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Faktor VIII während der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Daher sollte Faktor VIII während der Schwangerschaft und Stillzeit nur nach eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden.

Fertilität

Nach wiederholter Gabe von Jivi an Ratten und Kaninchen in Studien zur systemischen Toxizität wurden keine behandlungsbedingten Wirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Wirkung auf die Fertilität beim Menschen ist nicht bekannt.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Es wurden Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen (die Angioödem, Brennen und Stechen an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Brustenge, Kribbelgefühl, Erbrechen, pfeifende Atmung einschließen können) beobachtet, die sich in einigen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) entwickeln können.

Bei Patienten mit Hämophilie A, die mit Faktor VIII, einschließlich Jivi, behandelt werden, können sich neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) entwickeln (siehe Abschnitt 5.1). Beim 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.

Die häufigsten Nebenwirkungen in klinischen Studien mit vorbehandelten Patienten waren Kopfschmerzen, Husten und Fieber.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Jivi wurde in drei zulassungsrelevanten Studien der Phasen I und III (PROTECT VIII) mit insgesamt 221 Patienten, d.h. mit 148 Jugendlichen/Erwachsenen und 73 pädiatrischen Patienten unter 12 Jahren, untersucht. In PROTECT VIII setzten 121 Patienten die Verlängerungsstudie mit einer medianen Gesamtbehandlungsdauer von 3,9 Jahren fort (Bereich: 0,8 - 7,0).

In der pädiatrischen Studie wurden 59/73 Patienten < 12 Jahren in der Verlängerungsstudie weiter behandelt. Der Median (Bereich) der Gesamtstudienzeit (Hauptstudie + Verlängerung) betrug 5,8 (1,0 – 6,6) Jahre mit einem Median von 430 (Bereich 98 - 671) Expositionstagen pro Proband, wobei 39 Probanden ≥ 5 Jahre behandelt wurden.
Die mediane Anzahl der Expositionstage gegenüber Jivi pro Proband betrug 237 (min-max: 1 - 698) über alle Probanden in den klinischen Studien.

Insgesamt wurden in beiden Studien 75 Patienten über eine Behandlungsdauer von mehr als 5 Jahren beobachtet.

Die unten aufgeführte Tabelle entspricht der MedDRA-Systemorganklassifizierung (SOC und Preferred Term Level). Die Häufigkeiten wurden gemäß folgender Konvention beurteilt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000).
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2: Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen in klinischen Studien

MedDRA Standard Systemorganklasse	**Nebenwirkung**	**Häufigkeit**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Faktor VIII-Inhibition	Gelegentlich (vorbehandelte Patienten)[a]
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Insomnie	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Schwindel	Häufig
	Dysgeusie	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hitzegefühl	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Erythem[c], Ausschlag[d]	Häufig
	Pruritus	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle[b], Fieber	Häufig

[a] Die Häufigkeit basiert auf Studien mit allen Faktor VIII-Produkten, inkl. Patienten mit schwerer Hämophilie A.
[b] einschließlich Pruritus an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle und Pruritus an der Gefäßpunktionsstelle
[c] einschließlich Erythem und Erythema multiforme
[d] einschließlich Ausschlag und papulöser Ausschlag

Es kam zu keiner Änderung des Sicherheitsprofils während der PROTECT VIII und der pädiatrischen Verlängerungsstudien.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Immunogenität
Die Immunogenität wurde in klinischen Studien mit Jivi bei 159 (einschließlich chirurgischer Patienten) vorbehandelten Jugendlichen (ab 12 Jahren) und Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A (FVIII:C < 1 %) und zuvor mindestens 150 Expositionstagen untersucht.

Faktor VIII-Inhibitoren
Es traten keine neuen oder bestätigten Fälle von Inhibitoren gegen Faktor VIII auf. Von einem erwachsenen Patienten wurde während einer Operation ein einziges unbestätigtes positives Ergebnis eines niedrigtitrigen Faktor VIII-Inhibitors (1,7 B.E./ml) berichtet.

Anti-PEG-Antikörper
Bei einem Patienten wurde eine immunogene Aktivität gegen PEG beobachtet, die sich in der Bildung spezifischer IgM-Antikörper gegen PEG zeigte. Die Immunantwort ging mit einer klinischen Überempfindlichkeitsreaktion nach 4 Injektionen von Jivi einher. Die Antikörper gegen PEG waren nach Absetzen von Jivi nicht mehr nachweisbar.

Von dem 5. Expositionstag bis zum Ende der Verlängerungsstudien wurde keine klinische Immunreaktion auf PEG beobachtet, die zu einem Verlust der Medikamentenwirksamkeit oder einer Überempfindlichkeit führte.

Kinder und Jugendliche
In abgeschlossenen klinischen Studien mit 73 vorbehandelten pädiatrischen Patienten unter 12 Jahren (44 vorbehandelte Patienten unter 6 Jahren, 29 vorbehandelte Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren) wurden bei Kindern unter 6 Jahren Nebenwirkungen aufgrund einer Immunantwort gegen PEG beobachtet. Bei 10 der 44 Patienten (23 %) in der Altersgruppe unter 6 Jahren wurde ein Verlust der Arzneimittelwirksamkeit aufgrund neutralisierender Antikörper gegen PEG in den ersten 4 Expositionstagen beobachtet. Bei 3 der 44 Patienten (7 %) war der Verlust der Arzneimittelwirksamkeit mit Überempfindlichkeitsreaktionen verbunden (siehe Abschnitt 4.4). Auslöser oder Prädiktoren einer Immunantwort gegen PEG konnten nicht identifiziert werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

In den klinischen Studien gab es einen Fall einer Überdosierung. Es wurden keine unerwünschten Ereignisse gemeldet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Der Faktor VIII/von-Willebrand-Faktor-Komplex besteht aus zwei Molekülen (Faktor VIII und von-Willebrand-Faktor) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen. Wird einem Hämophilie-Patienten Faktor VIII infundiert, so bindet dieser an den im Patienten vorhandenen von-Willebrand-Faktor. Aktivierter Faktor VIII wirkt als Co-Faktor für den aktivierten Faktor IX, der die Umwandlung von Faktor X in aktivierten Faktor X beschleunigt.
Aktivierter 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 geschlechtsgebundene, erbliche Störung der Blutgerinnung, aufgrund erniedrigter oder fehlender Faktor VIII:C-Spiegel. Als Folge treten entweder spontan oder in Folge unfallbedingter oder chirurgischer Traumata Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen auf. Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor VIII-Plasmaspiegel erhöht, wodurch eine vorübergehende Korrektur des Faktor VIII-Mangels und der Blutungsneigung ermöglicht wird.

Damoctocog alfa pegol ist eine PEGylierte Form von rFVIII. Die spezifische PEGylierung vermindert die Clearance von Faktor VIII, was zu einer verlängerten Halbwertszeit führt, während die normalen Funktionen des rFVIII-Moleküls ohne B-Domäne beibehalten werden (siehe Abschnitt 5.2). Damoctocog alfa pegol enthält keinen von-Willebrand-Faktor.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien

Insgesamt wurden 232 vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A im klinischen Studienprogramm, das aus einer Phase-I-Studie und zwei Phase-II/III-Studien bestand, behandelt. 159 Patienten waren mindestens 12 Jahre alt.

Phase II/III

(PROTECT VIII): Die Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von Jivi bei der Bedarfsbehandlung, Prophylaxe mit drei Behandlungsschemata (zweimal pro Woche 30-40 I.E./kg, alle 5 Tage 45-60 I.E./kg und alle 7 Tage 60 I.E./kg) und Hämostase bei größeren chirurgischen Eingriffen wurden in einer multinationalen, offenen, nicht kontrollierten, teilrandomisierten Studie untersucht, die gemäß dem vereinbarten pädiatrischen Prüfplan durchgeführt wurde. In einer Verlängerungsstudie wurden Patienten eingeschlossen, die die Hauptstudie abgeschlossen hatten. Primärer Wirksamkeitsparameter war die annualisierte Blutungsrate (ABR).

134 männliche vorbehandelte Patienten (einschließlich 13 Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren) erhielten über einen Zeitraum von 36 Wochen mindestens eine Injektion von Jivi zur Prophylaxe (n = 114) oder als Bedarfsbehandlung (n = 20). Insgesamt 121 Patienten wurden während der Verlängerung der Studie behandelt, wobei 107 Probanden Prophylaxe und 14 Probanden Bedarfsbehandlung erhielten. 36 Probanden erhielten eine prophylaktische Behandlung für >5 Jahren bis zu 7 Jahren. Der Median (Bereich) der Gesamtstudiendauer betrug 3,9 Jahre (0,8 – 7,0 Jahre) bei allen 121 Patienten. Im chirurgischen Teil wurde die Hämostase bei 20 größeren chirurgischen Eingriffen an 17 Patienten untersucht.

Phase III

(Kinder und Jugendliche): Die Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von Jivi bei drei prophylaktischen Behandlungsschemata (zweimal wöchentlich, alle 5 und alle 7 Tage) sowie die Behandlung von Durchbruchblutungen wurden in einer multinationalen, nicht kontrollierten, offenen Studie mit 73 pädiatrischen Patienten (unter 12 Jahren) über einen Zeitraum von 50 Expositionstagen und mindestens 6 Monaten untersucht. Diese Studie wurde gemäß dem vereinbarten pädiatrischen Prüfplan durchgeführt. 61 (83,6 %) Patienten schlossen die Hauptstudie ab und 59 Patienten nahmen

an der optionalen Verlängerungsstudie teil, wobei die mediane Gesamtzeit in den Studien 5,8 Jahre betrug (Bereich 1,0 – 6,6 Jahre).

Prophylaktische Behandlung von Patienten ab 12 Jahren

Während der Hauptstudie erhielten Patienten Jivi entweder prophylaktisch zweimal wöchentlich (n = 24) oder nach Randomisierung alle 5 Tage (n = 43) oder alle 7 Tage (n = 43) oder im Rahmen einer Bedarfsbehandlung (n = 20). 99 von 110 Patienten (90 %) verblieben in dem ihnen zugewiesenen Behandlungsschema. Elf Patienten in dem Arm mit einer Jivi-Gabe alle 7 Tage, steigerten die Injektionshäufigkeit. Die bei allen prophylaktischen Behandlungsschemata verabreichte mediane Dosis betrug 46,9 I.E./kg/Injektion. Die mediane (Q1; Q3) annualisierte Blutungsrate im Prophylaxe-Arm betrug 2,09 (0,0; 6,1) für alle Blutungen und 0,0 (0,0; 4,2) für spontane Blutungen im Vergleich zu 23,4 (18; 37) für die Gesamtzahl an Blutungen in der Bedarfsbehandlungsgruppe. Bei 42 der 110 Patienten im Arm mit prophylaktischer Behandlung (38,2 %) kam es zu keiner Blutungsepisode.

Während der Verlängerungsstudie (mediane Dauer von 3,2 Jahren, Bereich 0,1 – 6,3 Jahren) wurden 23 Patienten zweimal wöchentlich, 33 Patienten alle 5 Tage und 23 Patienten alle 7 Tage während der gesamten Zeit in der Verlängerungsstudie behandelt, 28 Patienten wechselten das Behandlungsschema. Die mediane Dosis im Prophylaxe-Arm betrug 47,8 I.E./kg. Insgesamt betrug die mediane (Q1; Q3) annualisierte Gesamtblutungsrate 1,49 (0,4; 4,8) bzw. 0,75 (0,0; 2,9) für spontane Blutungen in den kombinierten Prophylaxe-Gruppen, während die annualisierte Gesamtblutungsrate in der Bedarfsbehandlungsgruppe 34,1 betrug.
Es ist zu beachten, dass die annualisierte Blutungsrate zwischen verschiedenen Faktor-Konzentraten und verschiedenen klinischen Studien nicht vergleichbar ist.

Behandlung von Blutungen

Von den während der Hauptstudie mit Jivi behandelten 702 Blutungsereignissen wurden 636 (90,6 %) mit 1 oder 2 Injektionen behandelt, wobei bei 81,1 % 1 Injektion benötigt wurde. Die mediane (Bereich) Dosis pro Injektion betrug 31,7 (14; 62) I.E./kg. Von den während der Verlängerungsstudie mit Jivi behandelten 1902 Blutungen konnten 94,0 % mit 1 oder 2 Injektionen kontrolliert werden, wobei bei 84,9 % 1 Injektion benötigt wurde. Die mediane (Bereich) Dosis pro Injektion betrug 37,9 (15; 64) I.E./kg.

Perioperative Behandlung

Insgesamt 20 größere chirurgische Eingriffe wurden an 17 Patienten durchgeführt und beurteilt. Die mediane Gesamtdosis bei den größeren Eingriffen betrug 219 I.E./kg (Bereich: 50-1.500 I.E./kg, einschließlich der postoperativen Phase von bis zu 3 Wochen). Die perioperative hämostatische Wirksamkeit wurde bei allen größeren Eingriffen als gut oder ausgezeichnet beurteilt.
Außerdem wurden bei 19 Patienten 34 kleinere Eingriffe vorgenommen. Die Hämostase wurde in allen vorliegenden Fällen als gut oder ausgezeichnet beurteilt.

Kinder und Jugendliche unter 12 Jahren

Jivi darf bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden (für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2).

In der Phase-III-Studie erhielten insgesamt 73 vorbehandelte pädiatrische Patienten (44 Patienten unter 6 Jahre und 29 Patienten 6 bis unter 12 Jahre) zweimal wöchentlich, alle 5 Tage oder alle 7 Tage eine prophylaktische Behandlung. Bei 53 Patienten, die die Hauptstudie abschlossen, betrug die mediane (Q1; Q3) annualisierte Blutungsrate 2,87 (1,1; 6,1) und die spontane annualisierte Blutungsrate 0,0 (0,0; 2,6). Bei der Behandlung von Blutungen konnten 84,4 % der Blutungen mit 1 Injektion und 91,9 % der Blutungen mit 1 oder 2 Injektionen gestoppt werden.

11 Patienten in der Altersgruppe unter 6 Jahren beendeten aufgrund einer Immunantwort gegen PEG in Verbindung mit einem Verlust der Wirksamkeit und/oder einer Überempfindlichkeitsreaktion in den ersten vier Expositionstagen die Studie.
Für 59 Patienten, die an der Verlängerungsstudie teilnahmen, betrug die gesamte mediane (Q1 ; Q3) annualisierte Blutungsrate während der Verlängerungsperiode 1,64 (0,5 ; 3,1). Für 30 Patienten ≥ 12 Jahren betrug die mediane (Q1 ; Q3) annualisierte Blutungsrate am Ende der Verlängerungsstudie 1,76 (0,5 ; 3,3).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von Jivi wurde in einer Phase-I-Crossover-Studie mit der von Faktor VIII verglichen. Die Pharmakokinetik wurde auch in der Phase-II/III-Studie bei 22 Patienten (mindestens 12 Jahre alt) untersucht, bei 16 dieser Patienten zusätzlich nach einer 6-monatigen prophylaktischen Behandlung.

Die pharmakokinetischen Daten (gemäß chromogenem Test) deuteten darauf hin, dass Jivi eine verminderte Clearance (CL) aufweist, was zu einer 1,4-fach längeren terminalen Halbwertszeit führt und in einer dosisnormalisierten AUC resultiert, die um das 1,4-Fache größer ist als beim Faktor VIII-Vergleichsprodukt. Zwischen den Dosen von 25 und 60 I.E./kg wurden dosisproportionale Anstiege beobachtet, was auf eine Dosislinearität zwischen 25 I.E./kg und 60 I.E./kg hindeutet.

In Tabelle 3 sind die pharmakokinetischen Parameter nach einer Einzeldosis von 60 I.E./kg aus der Phase-II/III-Studie zusammengefasst, in der die Pharmakokinetik bei 22 Patienten untersucht wurde. Wiederholte Pharmakokinetik-Messungen zeigten keine relevanten Änderungen der pharmakokinetischen Eigenschaften nach einer Langzeitbehandlung.

Tabelle 3: Pharmakokinetische Parameter (geometrischer Mittelwert [%CV] und arithmetischer Mittelwert [± SD]) von Jivi nach einer Einzeldosis von 60 I.E./kg gemäß chromogenem Test

Parameter (Einheiten)	Jivi Patienten ab 12 Jahre n = 22
AUC (I.E.*h/dl)	3710 (33,8) 3900 ± 1280
AUC, norm (h*kg/dl)	62,5 (33,7) 65,7 ± 21,4
C_{max} (I.E./dl)	163 (14,7) 164 ± 23,8
$t_{½}$ (h)	17,1 (27,1) 17,6 ± 4,26
MRT_{IV} (h)	24,4 (27,5) 25,2 ± 6,19
V_{ss} (dl/kg)	0,391 (16,3) 0,396 ± 0,0631
CL (dl/h/kg)	0,0160 (33,7) 0,0168 ± 0,00553

AUC: Fläche unter der Kurve (*Area under the curve*); AUC norm: Dosis-normalisierte AUC; C_{max}: maximale Wirkstoffkonzentration; $t_{½}$: terminale Halbwertszeit; MRT_{IV}: mittlere Verweildauer (*mean residence time*) nach einer i.v.-Verabreichung; V_{SS}: scheinbares Verteilungsvolumen im Steady-State; CL: Clearance

Bei 131 Patienten wurde zu verschiedenen Zeitpunkten die inkrementelle Recovery bestimmt. Die mediane (Q1; Q3) Recovery im chromogenen Test betrug 2,6 (2,3; 3,0).

Auf der Grundlage aller verfügbaren Faktor VIII-Messungen (von eng beieinander liegenden Pharmakokinetik-Proben und allen Recovery-Proben) der 3 klinischen Studien wurde ein

populationsbasiertes, pharmakokinetisches Modell erstellt, das die Berechnung pharmakokinetischer Parameter der Patienten in den verschiedenen Studien ermöglichte. Die nachfolgende Tabelle 4 fasst die gemäß dem populationsbasierten pharmakokinetischen Modell bestimmten pharmakokinetischen Parameter zusammen.

Tabelle 4: Pharmakokinetische Parameter (geometrischer Mittelwert [%CV]) gemäß eines populationsbasierten pharmakokinetischen Modells, bestimmt mithilfe des chromogenen Tests.

PK-Parameter (Einheit)	12 bis < 18 Jahre n = 12	≥ 18 Jahre n = 133	Gesamt (≥ 12 Jahre) n = 145
AUC (I.E. x h/dl)*	3341 (34,2)	4052 (31,1)	3997 (31,6)
AUC_{norm} (kg x h/dl)	57,4 (32,6)	67,5 (30,6)	66,6 (31,0)
$t_{1/2}$ (h)	16,8 (25,2)	17,4 (28,8)	17,4 (28,4)
V_{ss} (dl/kg)	0,423 (15,5)	0,373 (15,6)	0,376 (15,9)
CL (dl/h/kg)	0,0174 (34,2)	0,0148 (31,1)	0,0150 (31,6)

*AUC berechnet für eine Dosis von 60 I.E./kg

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Jivi wurde in Studien zur Pharmakologie, zur Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe sowie zur Toxizität bei juvenilen Tieren in Ratten und Kaninchen untersucht. In einer 6-monatigen Langzeitstudie zur chronischen Toxizität gab es keine Hinweise auf eine PEG-Akkumulation oder andere Wirkungen, die mit der Anwendung von Jivi in Zusammenhang standen. Zusätzlich wurden in zwei Tierarten 4-wöchige Studien zur Toxizität des PEG-Anteils von Jivi durchgeführt. Der PEG-Linker-Anteil wurde auch in einer Standardreihe von *In-vivo*- und *In-vitro*-Genotoxizitätsstudien untersucht, ohne dass ein genotoxisches Potenzial aufgezeigt wurde. Diese Studien ergaben keine Sicherheitsbedenken für den Menschen.

Einzeldosis-Studien bei Ratten mit radioaktiv markiertem PEG-Anteil ergaben keinen Hinweis auf eine Retention oder irreversible Bindung der Radioaktivität im Tierkörper. Insbesondere wurde keine Restradioaktivität im Gehirn nachgewiesen, was darauf hinweist, dass die radioaktiv markierte Verbindung die Blut-Hirn-Schranke nicht passierte. In Studien zur Verteilung und Ausscheidung bei Ratten wurden für den 60 kDa großen PEG-Anteil von Jivi eine weitreichende Verteilung und Elimination aus Organen und Geweben sowie eine Ausscheidung mit dem Urin (68,4 % bis Tag 231 nach der Verabreichung) und den Fäzes (13,8 % bis Tag 168 nach der Verabreichung) gezeigt.

Es wurden keine tierexperimentellen Langzeitstudien zur Untersuchung des kanzerogenen Potenzials von Jivi oder Studien zu den Auswirkungen von Jivi auf die Reproduktion durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver
Saccharose
Histidin
Glycin (E 640)
Natriumchlorid
Calciumchlorid-Dihydrat (E 509)
Polysorbat 80 (E 433)
Eisessig (zur Einstellung des pH-Werts) (E 260)

Lösungsmittel
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

Es sollten ausschließlich die in der Packung mitgelieferten Komponenten zur Rekonstitution und Injektion benutzt werden, da die Therapie als Folge einer Adsorption von Faktor VIII an inneren Oberflächen mancher Injektionssets versagen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre.

Rekonstituierte Lösung

Nach Rekonstitution konnte die chemische und physikalische Stabilität der Lösung bei Raumtemperatur für 3 Stunden gezeigt werden. Nach der Rekonstitution nicht im Kühlschrank lagern.

Die rekonstituierte Lösung sollte aus mikrobiologischer Sicht umgehend verwendet werden. Wird die Lösung nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).
Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der Dauer der Haltbarkeit von insgesamt 2 Jahren kann das Produkt (im Umkarton) über einen begrenzten Zeitraum von 6 Monaten bei bis zu 25 °C aufbewahrt werden. Das Enddatum der 6-monatigen Aufbewahrungszeit bei einer Temperatur von bis zu 25 °C sollte auf dem Umkarton vermerkt werden. Dieses Datum darf nicht nach dem auf dem Umkarton aufgedruckten Verfalldatum liegen. Nach Ablauf dieser Frist darf das Arzneimittel nicht erneut im Kühlschrank gelagert werden, sondern muss verwendet oder entsorgt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Einzelpackung Jivi enthält:
- eine Durchstechflasche mit Pulver (10-ml-Durchstechflasche aus Typ 1 Klarglas mit grauem Brombutylstopfen und Bördelkappe aus Aluminium)
- eine Fertigspritze mit 2,5 ml Lösungsmittel (Spritze mit Zylinder aus Typ 1 Klarglas mit grauem Brombutylstopfen)
- einen Spritzenstempel
- einen Adapter für die Durchstechflasche (mit integriertem Filter)
- ein Venenpunktionsbesteck

Packungsgrößen
- Eine Einzelpackung.
- Eine Sammelpackung mit 30 Einzelpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

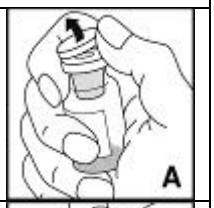
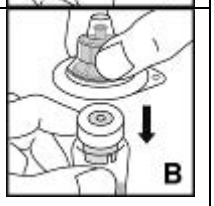
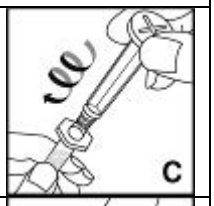
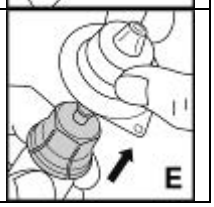
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

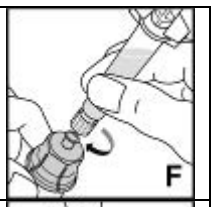
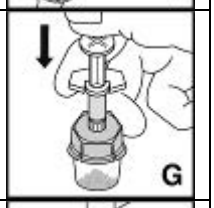
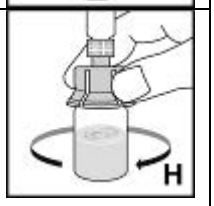
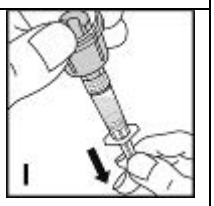
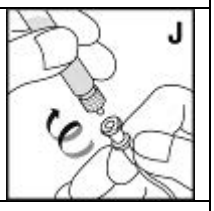
Die Rekonstitution des Jivi-Pulvers sollte ausschließlich mit der mitgelieferten Fertigspritze mit Lösungsmittel (2,5 ml Wasser für Injektionszwecke) und dem Adapter für die Durchstechflasche erfolgen. Das Arzneimittel muss unter aseptischen Bedingungen für die Injektion zubereitet werden. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, darf diese Komponente nicht verwendet werden.
Nach der Rekonstitution ist die Lösung klar und farblos und wird dann in die Spritze aufgezogen.

Parenterale Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung zu prüfen.

Vor der Anwendung muss das rekonstituierte Arzneimittel filtriert werden, um mögliche Partikel in der Lösung zu entfernen. Die Filtration erfolgt mithilfe des Adapters für die Durchstechflasche.

Detaillierte Anleitung zur Zubereitung und Verabreichung von Jivi
Sie benötigen Alkoholtupfer, Trockentupfer, Pflaster und einen Stauschlauch. Dieses Zubehör ist nicht in der Jivi-Packung enthalten.

1.	Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit warmem Wasser und Seife.	
2.	Erwärmen Sie eine ungeöffnete Durchstechflasche und eine Spritze in Ihren Händen, bis sie eine angenehme Temperatur erreicht haben (nicht mehr als 37 °C).	
3.	Entfernen Sie die Schutzkappe von der Durchstechflasche **(A)**. Wischen Sie dann den Gummistopfen der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer ab. Lassen Sie den Stopfen vor Gebrauch der Durchstechflasche an der Luft trocknen.	
4.	Stellen Sie die **Durchstechflasche mit dem Pulver** auf eine feste, rutschfeste Unterlage. Ziehen Sie die Papierfolie von der Kunststoffverpackung des Adapters ab. Nehmen Sie den Adapter **nicht** aus der Kunststoffverpackung. Halten Sie die Adapterverpackung fest, setzen Sie sie auf die Durchstechflasche mit dem Pulver und drücken Sie sie dann fest nach unten **(B)**. Der Adapter rastet auf der Kappe der Durchstechflasche ein. Die Adapterverpackung jetzt noch **nicht** entfernen.	
5.	Halten Sie die Fertigspritze mit dem Lösungsmittel aufrecht. Greifen Sie den Spritzenstempel wie in der Abbildung gezeigt und drehen Sie den Stempel im Uhrzeigersinn in den Gewindestopfen **(C).**	
6.	Halten Sie die Spritze am Zylinder fest und brechen Sie die Spritzenkappe von der Spitze ab **(D)**. Berühren Sie die Spritzenspitze nicht mit Ihren Händen oder anderen Gegenständen. Legen Sie die Spritze zur späteren Verwendung beiseite.	
7.	Entfernen Sie nun die Adapterverpackung und entsorgen Sie sie **(E)**.	

8.	Verbinden Sie die Fertigspritze durch eine Drehung im Uhrzeigersinn mit dem Adapter für die Durchstechflasche **(F)**.	
9.	Überführen Sie langsam das Lösungsmittel durch Druck auf den Spritzenstempel **(G)**.	
10.	Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig, bis das gesamte Pulver gelöst ist **(H)**. Nicht schütteln! Stellen Sie sicher, dass das Pulver vollständig gelöst ist. Achten Sie darauf, dass die Lösung keine Partikel enthält und nicht verfärbt ist, bevor Sie die Lösung anwenden. Verwenden Sie keine Lösungen mit sichtbaren Partikeln oder Trübungen.	
11.	Halten Sie die Durchstechflasche über den Adapter mit der Spritze **(I)**. Füllen Sie die Spritze durch langsamen, gleichmäßigen Zug des Kolbens. Stellen Sie sicher, dass der gesamte Inhalt der Durchstechflasche in die Spritze überführt wurde. Den Stempel bei aufrecht gehaltener Spritze so weit hineindrücken, bis keine Luft mehr in der Spritze ist.	
12.	Legen Sie einen Stauschlauch an Ihren Arm an.	
13.	Lokalisieren Sie die Injektionsstelle und reinigen Sie diese.	
14.	Punktieren Sie die Vene und fixieren Sie das Venenpunktionsbesteck mit einem Pflaster.	
15.	Halten Sie den Adapter der Durchstechflasche fest und nehmen Sie die Spritze vom Adapter ab (der Adapter sollte an der Durchstechflasche bleiben). Verbinden Sie das Venenpunktionsbesteck mit der Spritze **(J)**. Vermeiden Sie Bluteintritt in die Spritze.	
16.	Lösen Sie den Stauschlauch.	
17.	Die Lösung über 2 bis 5 Minuten in eine Vene injizieren, dabei Nadelposition kontrollieren! Die Injektionsgeschwindigkeit sollte sich nach Ihrem Befinden richten, darf aber eine Geschwindigkeit von 2,5 ml pro Minute nicht überschreiten.	
18.	Wenn eine weitere Dosis benötigt wird, verwenden Sie eine neue Spritze mit Arzneimittel, das wie oben beschrieben rekonstituiert wurde.	
19.	Wenn keine weitere Dosis erforderlich ist, entfernen Sie das Venenpunktionsbesteck und die Spritze. Drücken Sie einen Tupfer ca. 2 Minuten fest auf die Injektionsstelle und halten Sie dabei den Arm gestreckt. Versorgen Sie abschließend die Injektionsstelle mit einem kleinen Druckverband und eventuell einem Pflaster.	
20.	Es wird empfohlen, bei jeder Anwendung von Jivi den Arzneimittelnamen und die Chargennummer des Arzneimittels aufzuschreiben.	
21.	Entsorgen Sie Arzneimittel **nicht** im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.	

Jivi ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/18/1324/001 – 1 x (Jivi 250 I.E.)
EU/1/18/1324/002 – 1 x (Jivi 500 I.E.)
EU/1/18/1324/003 – 1 x (Jivi 1000 I.E.)
EU/1/18/1324/004 – 1 x (Jivi 2000 I.E.)
EU/1/18/1324/005 – 1 x (Jivi 3000 I.E.)
EU/1/18/1324/006 – 30 x (Jivi 250 I.E.)
EU/1/18/1324/007 – 30 x (Jivi 500 I.E.)
EU/1/18/1324/008 – 30 x (Jivi 1000 I.E.)
EU/1/18/1324/009 – 30 x (Jivi 2000 I.E.)
EU/1/18/1324/010 – 30 x (Jivi 3000 I.E.)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. November 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN>

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

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley
CA
94710
Vereinigte Staaten von Amerika

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

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

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	**Fällig am**
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Um die möglichen Auswirkungen einer PEG-Akkumulation im Plexus choroideus des Gehirns und anderer Gewebe/Organe zu untersuchen, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse einer nicht-interventionellen Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung gemäß eines vereinbarten Protokolls durchführen und vorlegen.	Das endgültige Studienprotokoll sollte innerhalb von 3 Monaten nach der Empfehlung des CHMP eingereicht werden. Der endgültige Studienbericht sollte bis zum 31. Dezember 2028 eingereicht werden

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON EINER EINZELPACKUNG (INKLUSIVE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

PEGylierter rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII ohne B-Domäne (Damoctocog alfa pegol)

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml enthält etwa 100 I.E. Damoctocog alfa pegol nach Rekonstitution (250 I.E. / 2,5 ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Saccharose, Histidin, Glycin (E 640), Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat (E 509), Polysorbat 80 (E 433), Eisessig (E 260) und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

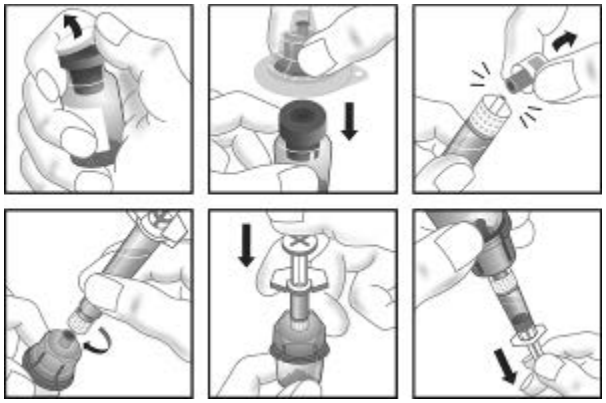
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke, 1 Adapter für die Durchstechflasche und 1 Venenpunktionsbesteck.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung.

Zur Rekonstitution mit dem Adapter für die Durchstechflasche Packungsbeilage beachten.



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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
verwendbar bis (Ende der 6-Monatsfrist, falls bei bis zu 25 °C aufbewahrt): .....
Nach diesem Datum nicht mehr verwendbar.

Kann innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist bei Temperaturen bis zu 25 °C über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten aufbewahrt werden. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Nach der Rekonstitution:
- Das Produkt muss innerhalb von 3 Stunden verwendet werden.
- Die gebrauchsfertige Lösung nicht erneut im Kühlschrank lagern.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Vor der Rekonstitution:
- Im Kühlschrank lagern.
- Nicht einfrieren.
- Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

Nicht verwendete Lösung muss entsorgt werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1324/001 – 1 x (Jivi 250 I.E.)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Jivi 250

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERES ETIKETT EINER SAMMELPACKUNG MIT 30 EINZELPACKUNGEN (INKLUSIVE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

PEGylierter rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII ohne B-Domäne (Damoctocog alfa pegol)

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml enthält etwa 100 I.E. Damoctocog alfa pegol nach Rekonstitution (250 I.E. / 2,5 ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Saccharose, Histidin, Glycin (E 640), Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat (E 509), Polysorbat 80 (E 433), Eisessig (E 260) und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Sammelpackung bestehend aus 30 Einzelpackungen mit jeweils:

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke, 1 Adapter für die Durchstechflasche und 1 Venenpunktionsbesteck.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
verwendbar bis (Ende der 6-Monatsfrist, falls bei bis zu 25 °C aufbewahrt): .....
Nach diesem Datum nicht mehr verwendbar.

Kann innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist bei Temperaturen bis zu 25 °C über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten aufbewahrt werden. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Nach der Rekonstitution:
- Das Produkt muss innerhalb von 3 Stunden verwendet werden.
- Die gebrauchsfertige Lösung nicht erneut im Kühlschrank lagern.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Vor der Rekonstitution:
- Im Kühlschrank lagern.
- Nicht einfrieren.
- Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

Nicht verwendete Lösung muss entsorgt werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1324/006 – 30 x (Jivi 250 I.E.)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Jivi 250

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

INNENKARTON EINER SAMMELPACKUNG (EXKLUSIVE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

PEGylierter rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII ohne B-Domäne (Damoctocog alfa pegol)

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml enthält etwa 100 I.E. Damoctocog alfa pegol nach Rekonstitution (250 I.E. / 2,5 ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Saccharose, Histidin, Glycin (E 640), Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat (E 509), Polysorbat 80 (E 433), Eisessig (E 260) und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

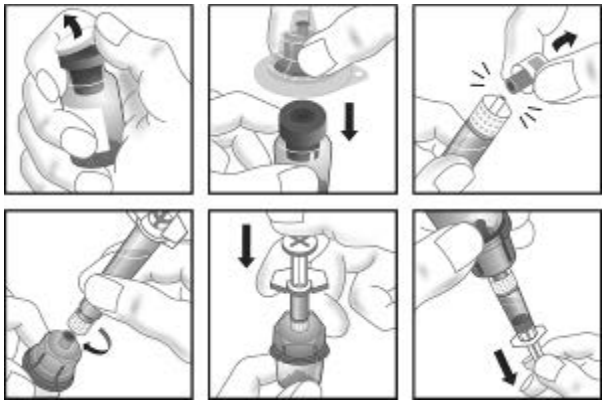
Teil einer Sammelpackung. Kein Verkauf von Einzelpackungen.

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke, 1 Adapter für die Durchstechflasche und 1 Venenpunktionsbesteck.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung.

Zur Rekonstitution mit dem Adapter für die Durchstechflasche Packungsbeilage beachten.



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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
verwendbar bis (Ende der 6-Monatsfrist, falls bei bis zu 25 °C aufbewahrt): .....
Nach diesem Datum nicht mehr verwendbar.

Kann innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist bei Temperaturen bis zu 25 °C über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten aufbewahrt werden. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Nach der Rekonstitution:
- Das Produkt muss innerhalb von 3 Stunden verwendet werden.
- Die gebrauchsfertige Lösung nicht erneut im Kühlschrank lagern.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Vor der Rekonstitution:
- Im Kühlschrank lagern.
- Nicht einfrieren.
- Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

Nicht verwendete Lösung muss entsorgt werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1324/006 – 30 x (Jivi 250 I.E.)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Jivi 250

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER

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

Jivi 250 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

PEGylierter rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII ohne B-Domäne (Damoctocog alfa pegol)
Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

250 I.E. (Damoctocog alfa pegol).

6. WEITERE ANGABEN

Bayer-Logo

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON EINER EINZELPACKUNG (INKLUSIVE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

PEGylierter rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII ohne B-Domäne (Damoctocog alfa pegol)

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml enthält etwa 200 I.E. Damoctocog alfa pegol nach Rekonstitution (500 I.E. / 2,5 ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Saccharose, Histidin, Glycin (E 640), Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat (E 509), Polysorbat 80 (E 433), Eisessig (E 260) und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

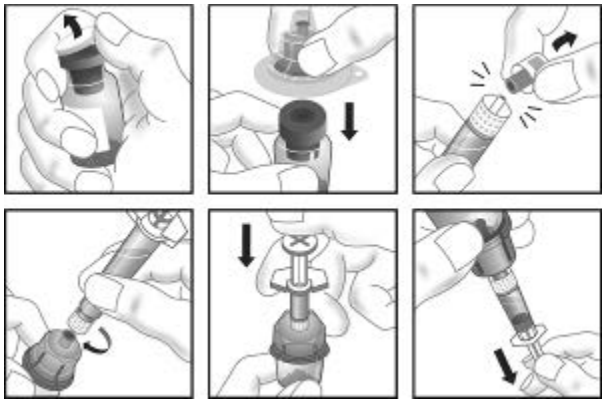
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke, 1 Adapter für die Durchstechflasche und 1 Venenpunktionsbesteck.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung.

Zur Rekonstitution mit dem Adapter für die Durchstechflasche Packungsbeilage beachten.



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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
verwendbar bis (Ende der 6-Monatsfrist, falls bei bis zu 25 °C aufbewahrt): .....
Nach diesem Datum nicht mehr verwendbar.

Kann innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist bei Temperaturen bis zu 25 °C über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten aufbewahrt werden. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Nach der Rekonstitution:
- Das Produkt muss innerhalb von 3 Stunden verwendet werden.
- Die gebrauchsfertige Lösung nicht erneut im Kühlschrank lagern.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Vor der Rekonstitution:
- Im Kühlschrank lagern.
- Nicht einfrieren.
- Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

Nicht verwendete Lösung muss entsorgt werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1324/002 – 1 x (Jivi 500 I.E.)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Jivi 500

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERES ETIKETT EINER SAMMELPACKUNG MIT 30 EINZELPACKUNGEN (INKLUSIVE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

PEGylierter rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII ohne B-Domäne (Damoctocog alfa pegol)

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml enthält etwa 200 I.E. Damoctocog alfa pegol nach Rekonstitution (500 I.E. / 2,5 ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Saccharose, Histidin, Glycin (E 640), Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat (E 509), Polysorbat 80 (E 433), Eisessig (E 260) und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Sammelpackung bestehend aus 30 Einzelpackungen mit jeweils:

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke, 1 Adapter für die Durchstechflasche und 1 Venenpunktionsbesteck.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
verwendbar bis (Ende der 6-Monatsfrist, falls bei bis zu 25 °C aufbewahrt): .....
Nach diesem Datum nicht mehr verwendbar.

Kann innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist bei Temperaturen bis zu 25 °C über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten aufbewahrt werden. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Nach der Rekonstitution:
- Das Produkt muss innerhalb von 3 Stunden verwendet werden.
- Die gebrauchsfertige Lösung nicht erneut im Kühlschrank lagern.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Vor der Rekonstitution:
- Im Kühlschrank lagern.
- Nicht einfrieren.
- Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

Nicht verwendete Lösung muss entsorgt werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1324/007 – 30 x (Jivi 500 I.E.)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Jivi 500

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

INNENKARTON EINER SAMMELPACKUNG (EXKLUSIVE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

PEGylierter rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII ohne B-Domäne (Damoctocog alfa pegol)

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml enthält etwa 200 I.E. Damoctocog alfa pegol nach Rekonstitution (500 I.E. / 2,5 ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Saccharose, Histidin, Glycin (E 640), Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat (E 509), Polysorbat 80 (E 433), Eisessig (E 260) und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

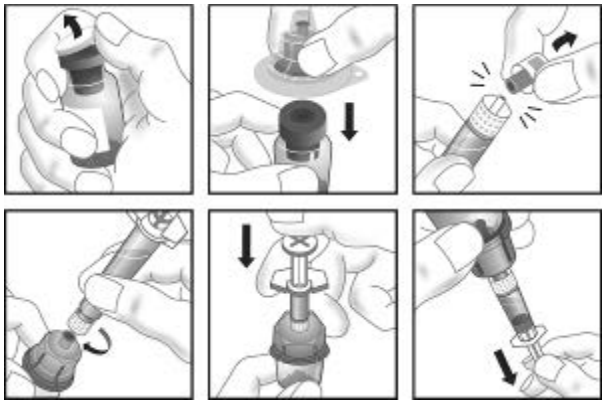
Teil einer Sammelpackung. Kein Verkauf von Einzelpackungen.

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke, 1 Adapter für die Durchstechflasche und 1 Venenpunktionsbesteck.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung.

Zur Rekonstitution mit dem Adapter für die Durchstechflasche Packungsbeilage beachten.



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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
verwendbar bis (Ende der 6-Monatsfrist, falls bei bis zu 25 °C aufbewahrt): .....
Nach diesem Datum nicht mehr verwendbar.

Kann innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist bei Temperaturen bis zu 25 °C über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten aufbewahrt werden. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Nach der Rekonstitution:
- Das Produkt muss innerhalb von 3 Stunden verwendet werden.
- Die gebrauchsfertige Lösung nicht erneut im Kühlschrank lagern.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Vor der Rekonstitution:
- Im Kühlschrank lagern.
- Nicht einfrieren.
- Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

Nicht verwendete Lösung muss entsorgt werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1324/007 – 30 x (Jivi 500 I.E.)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Jivi 500

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER

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

Jivi 500 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

PEGylierter rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII ohne B-Domäne (Damoctocog alfa pegol)
Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

500 I.E. (Damoctocog alfa pegol).

6. WEITERE ANGABEN

Bayer-Logo

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON EINER EINZELPACKUNG (INKLUSIVE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

PEGylierter rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII ohne B-Domäne (Damoctocog alfa pegol)

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml enthält etwa 400 I.E. Damoctocog alfa pegol nach Rekonstitution (1 000 I.E. / 2,5 ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Saccharose, Histidin, Glycin (E 640), Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat (E 509), Polysorbat 80 (E 433), Eisessig (E 260) und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

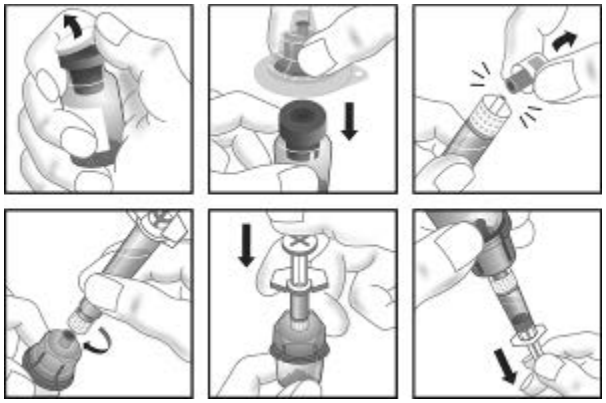
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke, 1 Adapter für die Durchstechflasche und 1 Venenpunktionsbesteck.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung.

Zur Rekonstitution mit dem Adapter für die Durchstechflasche Packungsbeilage beachten.



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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
verwendbar bis (Ende der 6-Monatsfrist, falls bei bis zu 25 °C aufbewahrt): .....
Nach diesem Datum nicht mehr verwendbar.

Kann innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist bei Temperaturen bis zu 25 °C über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten aufbewahrt werden. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Nach der Rekonstitution:
- Das Produkt muss innerhalb von 3 Stunden verwendet werden.
- Die gebrauchsfertige Lösung nicht erneut im Kühlschrank lagern.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Vor der Rekonstitution:
- Im Kühlschrank lagern.
- Nicht einfrieren.
- Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

Nicht verwendete Lösung muss entsorgt werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1324/003 – 1 x (Jivi 1000 I.E.)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Jivi 1000

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERES ETIKETT EINER SAMMELPACKUNG MIT 30 EINZELPACKUNGEN (INKLUSIVE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

PEGylierter rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII ohne B-Domäne (Damoctocog alfa pegol)

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml enthält etwa 400 I.E. Damoctocog alfa pegol nach Rekonstitution (1 000 I.E. / 2,5 ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Saccharose, Histidin, Glycin (E 640), Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat (E 509), Polysorbat 80 (E 433), Eisessig (E 260) und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Sammelpackung bestehend aus 30 Einzelpackungen mit jeweils:

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke, 1 Adapter für die Durchstechflasche und 1 Venenpunktionsbesteck.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
verwendbar bis (Ende der 6-Monatsfrist, falls bei bis zu 25 °C aufbewahrt): .....
Nach diesem Datum nicht mehr verwendbar.

Kann innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist bei Temperaturen bis zu 25 °C über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten aufbewahrt werden. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Nach der Rekonstitution:
- Das Produkt muss innerhalb von 3 Stunden verwendet werden.
- Die gebrauchsfertige Lösung nicht erneut im Kühlschrank lagern.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Vor der Rekonstitution:
- Im Kühlschrank lagern.
- Nicht einfrieren.
- Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

Nicht verwendete Lösung muss entsorgt werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1324/008 – 30 x (Jivi 1000 I.E.)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Jivi 1000

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

INNENKARTON EINER SAMMELPACKUNG (EXKLUSIVE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

PEGylierter rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII ohne B-Domäne (Damoctocog alfa pegol)

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml enthält etwa 400 I.E. Damoctocog alfa pegol nach Rekonstitution (1 000 I.E. / 2,5 ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Saccharose, Histidin, Glycin (E 640), Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat (E 509), Polysorbat 80 (E 433), Eisessig (E 260) und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

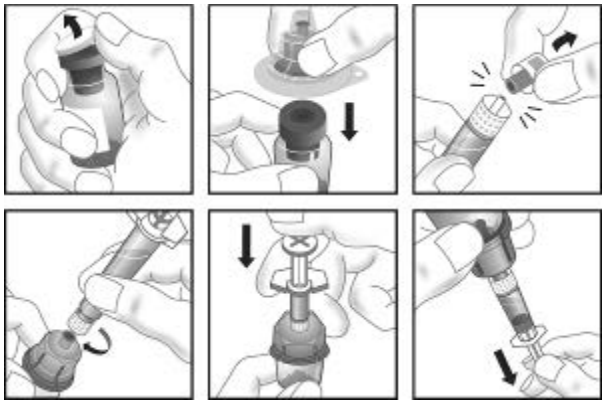
Teil einer Sammelpackung. Kein Verkauf von Einzelpackungen.

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke, 1 Adapter für die Durchstechflasche und 1 Venenpunktionsbesteck.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung.

Zur Rekonstitution mit dem Adapter für die Durchstechflasche Packungsbeilage beachten.



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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
verwendbar bis (Ende der 6-Monatsfrist, falls bei bis zu 25 °C aufbewahrt): .....
Nach diesem Datum nicht mehr verwendbar.

Kann innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist bei Temperaturen bis zu 25 °C über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten aufbewahrt werden. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Nach der Rekonstitution:
- Das Produkt muss innerhalb von 3 Stunden verwendet werden.
- Die gebrauchsfertige Lösung nicht erneut im Kühlschrank lagern.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Vor der Rekonstitution:
- Im Kühlschrank lagern.
- Nicht einfrieren.
- Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

Nicht verwendete Lösung muss entsorgt werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1324/008 – 30 x (Jivi 1000 I.E.)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Jivi 1000

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER

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

Jivi 1000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

PEGylierter rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII ohne B-Domäne (Damoctocog alfa pegol)
Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 000 I.E. (Damoctocog alfa pegol).

6. WEITERE ANGABEN

Bayer-Logo

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON EINER EINZELPACKUNG (INKLUSIVE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

PEGylierter rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII ohne B-Domäne (Damoctocog alfa pegol)

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml enthält etwa 800 I.E. Damoctocog alfa pegol nach Rekonstitution (2 000 I.E. / 2,5 ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Saccharose, Histidin, Glycin (E 640), Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat (E 509), Polysorbat 80 (E 433), Eisessig (E 260) und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

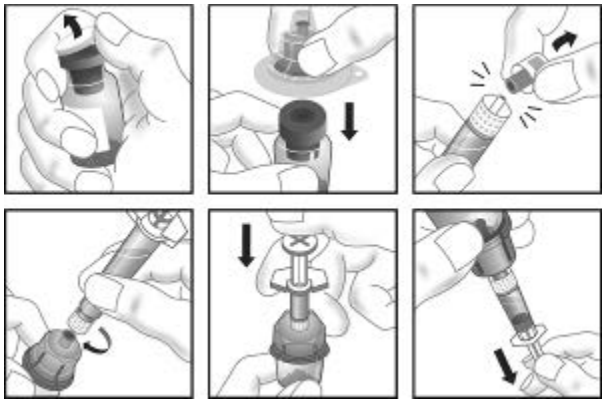
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke, 1 Adapter für die Durchstechflasche und 1 Venenpunktionsbesteck.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

. Nur zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung

Zur Rekonstitution mit dem Adapter für die Durchstechflasche Packungsbeilage beachten.



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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
verwendbar bis (Ende der 6-Monatsfrist, falls bei bis zu 25 °C aufbewahrt): .....
Nach diesem Datum nicht mehr verwendbar.

Kann innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist bei Temperaturen bis zu 25 °C über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten aufbewahrt werden. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Nach der Rekonstitution:
- Das Produkt muss innerhalb von 3 Stunden verwendet werden.
- Die gebrauchsfertige Lösung nicht erneut im Kühlschrank lagern.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Vor der Rekonstitution:
- Im Kühlschrank lagern.
- Nicht einfrieren.
- Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

Nicht verwendete Lösung muss entsorgt werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1324/004 – 1 x (Jivi 2000 I.E.)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Jivi 2000

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERES ETIKETT EINER SAMMELPACKUNG MIT 30 EINZELPACKUNGEN (INKLUSIVE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

PEGylierter rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII ohne B-Domäne (Damoctocog alfa pegol)

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml enthält etwa 800 I.E. Damoctocog alfa pegol nach Rekonstitution (2 000 I.E. / 2,5 ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Saccharose, Histidin, Glycin (E 640), Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat (E 509), Polysorbat 80 (E 433), Eisessig (E 260) und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Sammelpackung bestehend aus 30 Einzelpackungen mit jeweils:

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke, 1 Adapter für die Durchstechflasche und 1 Venenpunktionsbesteck.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
verwendbar bis (Ende der 6-Monatsfrist, falls bei bis zu 25 °C aufbewahrt): .....
Nach diesem Datum nicht mehr verwendbar.

Kann innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist bei Temperaturen bis zu 25 °C über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten aufbewahrt werden. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Nach der Rekonstitution:
- Das Produkt muss innerhalb von 3 Stunden verwendet werden.
- Die gebrauchsfertige Lösung nicht erneut im Kühlschrank lagern.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Vor der Rekonstitution:
- Im Kühlschrank lagern.
- Nicht einfrieren.
- Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

Nicht verwendete Lösung muss entsorgt werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1324/009 – 30 x (Jivi 2000 I.E.)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Jivi 2000

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

INNENKARTON EINER SAMMELPACKUNG (EXKLUSIVE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

PEGylierter rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII ohne B-Domäne (Damoctocog alfa pegol)

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml enthält etwa 800 I.E. Damoctocog alfa pegol nach Rekonstitution (2 000 I.E. / 2,5 ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Saccharose, Histidin, Glycin (E 640), Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat (E 509), Polysorbat 80 (E 433), Eisessig (E 260) und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

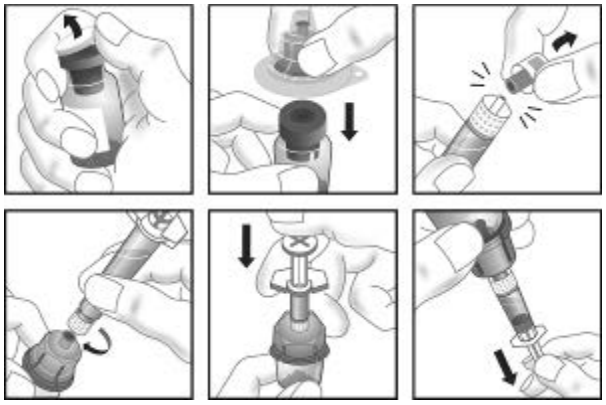
Teil einer Sammelpackung. Kein Verkauf von Einzelpackungen.

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke, 1 Adapter für die Durchstechflasche und 1 Venenpunktionsbesteck.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung.

Zur Rekonstitution mit dem Adapter für die Durchstechflasche Packungsbeilage beachten.



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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
verwendbar bis (Ende der 6-Monatsfrist, falls bei bis zu 25 °C aufbewahrt): .....
Nach diesem Datum nicht mehr verwendbar.

Kann innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist bei Temperaturen bis zu 25 °C über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten aufbewahrt werden. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Nach der Rekonstitution:
- Das Produkt muss innerhalb von 3 Stunden verwendet werden.
- Die gebrauchsfertige Lösung nicht erneut im Kühlschrank lagern.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Vor der Rekonstitution:
- Im Kühlschrank lagern.
- Nicht einfrieren.
- Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

Nicht verwendete Lösung muss entsorgt werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1324/009 – 30 x (Jivi 2000 I.E.)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Jivi 2000

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER

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

Jivi 2000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
PEGylierter rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII ohne B-Domäne (Damoctocog alfa pegol)
Intravenöse Anwendung**.**

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2 000 I.E. (Damoctocog alfa pegol).

6. WEITERE ANGABEN

Bayer-Logo

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON EINER EINZELPACKUNG (INKLUSIVE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

PEGylierter rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII ohne B-Domäne (Damoctocog alfa pegol)

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml enthält etwa 1 200 I.E. Damoctocog alfa pegol nach Rekonstitution (3 000 I.E. / 2,5 ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Saccharose, Histidin, Glycin (E 640), Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat (E 509), Polysorbat 80 (E 433), Eisessig (E 260) und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

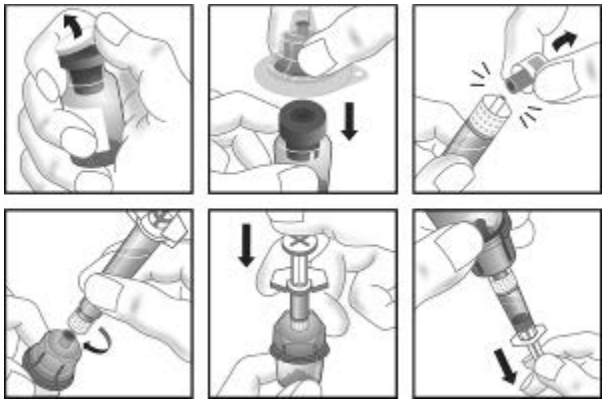
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke, 1 Adapter für die Durchstechflasche und 1 Venenpunktionsbesteck.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung.

Zur Rekonstitution mit dem Adapter für die Durchstechflasche Packungsbeilage beachten.



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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
verwendbar bis (Ende der 6-Monatsfrist, falls bei bis zu 25 °C aufbewahrt): .....
Nach diesem Datum nicht mehr verwendbar.

Kann innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist bei Temperaturen bis zu 25 °C über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten aufbewahrt werden. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Nach der Rekonstitution:
- Das Produkt muss innerhalb von 3 Stunden verwendet werden.
- Die gebrauchsfertige Lösung nicht erneut im Kühlschrank lagern.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Vor der Rekonstitution:
- Im Kühlschrank lagern.
- Nicht einfrieren.
- Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

Nicht verwendete Lösung muss entsorgt werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1324/005 – 1 x (Jivi 3000 I.E.)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Jivi 3000

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERES ETIKETT EINER SAMMELPACKUNG MIT 30 EINZELPACKUNGEN (INKLUSIVE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

PEGylierter rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII ohne B-Domäne (Damoctocog alfa pegol)

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml enthält etwa 1 200 I.E. Damoctocog alfa pegol nach Rekonstitution (3 000 I.E. / 2,5 ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Saccharose, Histidin, Glycin (E 640), Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat (E 509), Polysorbat 80 (E 433), Eisessig (E 260) und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Sammelpackung bestehend aus 30 Einzelpackungen mit jeweils:

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke, 1 Adapter für die Durchstechflasche und 1 Venenpunktionsbesteck.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
verwendbar bis (Ende der 6-Monatsfrist, falls bei bis zu 25 °C aufbewahrt): .....
Nach diesem Datum nicht mehr verwendbar.

Kann innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist bei Temperaturen bis zu 25 °C über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten aufbewahrt werden. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Nach der Rekonstitution:
- Das Produkt muss innerhalb von 3 Stunden verwendet werden.
- Die gebrauchsfertige Lösung nicht erneut im Kühlschrank lagern.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Vor der Rekonstitution:
- Im Kühlschrank lagern.
- Nicht einfrieren.
- Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

Nicht verwendete Lösung muss entsorgt werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1324/010 – 30 x (Jivi 3000 I.E.)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Jivi 3000

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

INNENKARTON EINER SAMMELPACKUNG (EXKLUSIVE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

PEGylierter rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII ohne B-Domäne (Damoctocog alfa pegol)

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml enthält etwa 1 200 I.E. Damoctocog alfa pegol nach Rekonstitution (3 000 I.E. / 2,5 ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Saccharose, Histidin, Glycin (E 640), Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat (E 509), Polysorbat 80 (E 433), Eisessig (E 260) und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

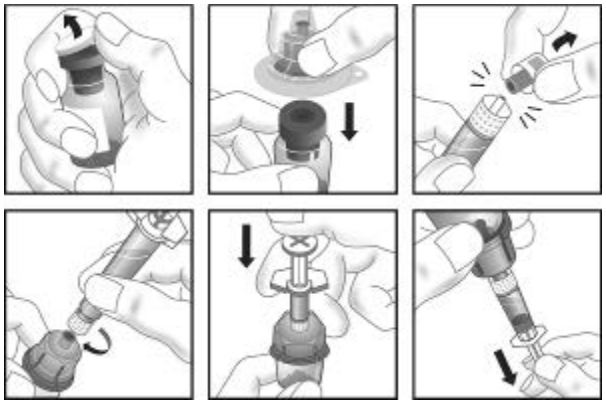
Teil einer Sammelpackung. Kein Verkauf von Einzelpackungen.

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke, 1 Adapter für die Durchstechflasche und 1 Venenpunktionsbesteck.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung.

Zur Rekonstitution mit dem Adapter für die Durchstechflasche Packungsbeilage beachten.



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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
verwendbar bis (Ende der 6-Monatsfrist, falls bei bis zu 25 °C aufbewahrt): .....
Nach diesem Datum nicht mehr verwendbar.

Kann innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist bei Temperaturen bis zu 25 °C über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten aufbewahrt werden. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Nach der Rekonstitution:
- Das Produkt muss innerhalb von 3 Stunden verwendet werden.
- Die gebrauchsfertige Lösung nicht erneut im Kühlschrank lagern.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Vor der Rekonstitution:
- Im Kühlschrank lagern.
- Nicht einfrieren.
- Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

Nicht verwendete Lösung muss entsorgt werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1324/010 – 30 x (Jivi 3000 I.E.)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Jivi 3000

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER

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

Jivi 3000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

PEGylierter rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII ohne B-Domäne (Damoctocog alfa pegol)
Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

3 000 I.E. (Damoctocog alfa pegol).

6. WEITERE ANGABEN

Bayer-Logo

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZE

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

Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Jivi 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Jivi 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Jivi 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Jivi 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Jivi 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

PEGylierter rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII mit deletierter B-Domäne
(Damoctocog alfa pegol)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Jivi und wofür wird es angewendet?

Jivi enthält den Wirkstoff Damoctocog alfa pegol. Er wird durch rekombinante Technologie ohne Zusatz menschlicher oder tierischer Bestandteile hergestellt. Faktor VIII ist ein natürlicherweise im Körper vorkommendes Protein, das an der Blutgerinnung beteiligt ist. Das in Damoctocog alfa pegol enthaltene Protein wurde abgeändert (PEGyliert), um seine Wirkung im Körper zu verlängern.

Jivi wird zur **Behandlung und Vorbeugung von Blutungen** bei vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) eingesetzt. Es darf nicht bei Kindern unter 12 Jahren angewendet werden.

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

Jivi darf nicht angewendet werden:
- wenn Sie allergisch gegen Damoctocog alfa pegol oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Maus- oder Hamsterproteine sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie:
- ein Beklemmungsgefühl in der Brust, Blutdruckabfall (häufig erkennbar an Schwindelgefühl bei schnellem Aufstehen) oder juckenden Nesselausschlag haben, eine pfeifende Atmung verspüren oder sich krank oder schwach fühlen. Dies können Anzeichen einer seltenen, schweren, **plötzlich auftretenden allergischen Reaktion** auf dieses Arzneimittel sein. In diesem Fall

beenden Sie sofort die Injektion des Arzneimittels und wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt.

- eine Blutung haben, die nicht mit Ihrer gewöhnlichen Dosis dieses Arzneimittels gestoppt werden kann. Wenden Sie sich in diesem Fall umgehend an Ihren Arzt. Möglicherweise haben Sie Antikörper gegen Faktor VIII (Hemmkörper) oder Antikörper gegen Polyethylenglykol (PEG) gebildet. Diese Antikörper vermindern die Wirksamkeit von Jivi bei der Vorbeugung und Kontrolle von Blutungen. Ihr Arzt kann Tests durchführen, um dies zu bestätigen, und dafür sorgen, dass Ihre Dosis von Jivi zu angemessenen Faktor VIII-Spiegeln führt. Ihr Arzt kann Sie gegebenenfalls wieder auf Ihre frühere Faktor VIII-Behandlung umstellen.
- in der Vergangenheit Faktor VIII-Hemmkörper bei Anwendung eines anderen Produkts entwickelt hatten.
- an einer Herzerkrankung leiden oder bei Ihnen das Risiko einer Herzerkrankung vorliegt.
- einen zentralvenösen Katheter für dieses Arzneimittel anwenden müssen. Möglicherweise besteht für Sie das Risiko von Katheter-bedingten Komplikationen an der Stelle, an der der Katheter eingeführt wird, wie z. B.:
  - lokale Infektionen
  - Bakterien im Blut
  - Bildung eines Blutgerinnsels im Blutgefäß.

Kinder
Jivi darf bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden.

Anwendung von Jivi zusammen mit anderen Arzneimitteln
Für Jivi ist nicht bekannt, dass es andere Arzneimittel beeinflusst oder von anderen Arzneimitteln beeinflusst wird. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Jivi hat keinen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Jivi enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

3. Wie ist Jivi anzuwenden?

Die Behandlung mit Jivi wird von einem Arzt eingeleitet und überwacht, der mit der Betreuung von Patienten mit Hämophilie A vertraut ist. Nach einer entsprechenden Schulung werden Patienten oder Pflegepersonen in der Lage sein, Jivi zuhause zu verabreichen.
Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach der mit Ihrem Arzt getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Die Dosis der Faktor VIII-Einheiten wird in Internationalen Einheiten (I.E.) gemessen.

Blutungsbehandlung
Zur Behandlung einer Blutung wird Ihr Arzt Ihre Dosis berechnen und anpassen sowie festlegen, wie oft diese zu verabreichen ist, abhängig von Faktoren wie:

- Ihrem Gewicht
- dem Schweregrad Ihrer Hämophilie A
- dem Ort der Blutung und dem Schweregrad
- dem Auftreten von Hemmkörpern und der Höhe des Hemmkörperspiegels
- dem erforderlichen Faktor VIII-Spiegel.

Vorbeugung von Blutungen
Zur Vorbeugung von Blutungen wird Ihr Arzt, entsprechend Ihrer individuellen Bedürfnisse, eine angemessene Dosis und Anwendungshäufigkeit wählen:

- 45-60 I.E. pro kg Körpergewicht alle 5 Tage oder
- 60 I.E. pro kg Körpergewicht alle 7 Tage oder
- 30-40 I.E. pro kg Körpergewicht zweimal pro Woche.

Laboruntersuchungen
Laboruntersuchungen in geeigneten Abständen sind hilfreich, um sicherzustellen, dass Sie stets einen ausreichenden Faktor VIII-Spiegel haben. Insbesondere im Fall größerer chirurgischer Eingriffe muss Ihre Blutgerinnung sorgfältig überwacht werden.

Dauer der Anwendung
Üblicherweise ist die Hämophilietherapie mit Jivi lebenslang erforderlich.

Wie Jivi angewendet wird
Jivi wird über einen Zeitraum von 2 bis 5 Minuten, je nach dem Gesamtvolumen und Ihrem persönlichem Befinden, in eine Vene injiziert. Die maximale Geschwindigkeit beträgt 2,5 ml pro Minute. Jivi muss innerhalb von 3 Stunden nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung angewendet werden.

Wie Jivi für die Injektion vorbereitet wird
Benutzen Sie nur die Komponenten (Adapter für die Durchstechflasche, die Fertigspritze mit Lösungsmittel und das Venenpunktionsbesteck), die mit der entsprechenden Packung dieses Arzneimittels mitgeliefert werden. Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn diese Komponenten nicht verwendet werden können. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, verwenden Sie diese nicht.

Vor der Injektion muss die gebrauchsfertige Lösung **mithilfe des Adapters für die Durchstechflasche gefiltert** werden, um mögliche Partikel zu entfernen.

Dieses Arzneimittel darf **nicht** mit anderen Injektionen gemischt werden. Verwenden Sie keine Lösungen, die trübe sind oder sichtbare Partikel enthalten. Befolgen Sie genau die **Gebrauchsanweisung**, die Sie von Ihrem Arzt erhalten haben und die sich **am Ende dieser Packungsbeilage** befindet**.**

Wenn Sie eine größere Menge von Jivi angewendet haben, als Sie sollten
In diesem Fall informieren Sie Ihren Arzt. Es wurden keine Beschwerden bei einer Überdosierung berichtet.

Wenn Sie die Anwendung von Jivi vergessen haben
Injizieren Sie sofort Ihre nächste Dosis und setzen Sie dann die Behandlung in regelmäßigen Abständen wie vom Arzt verordnet fort.
Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Jivi abbrechen
Brechen Sie die Anwendung dieses Arzneimittels nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die **schwerwiegendsten** Nebenwirkungen sind **allergische Reaktionen** oder eine schwerwiegende allergische Reaktion. **Wenn solche Reaktionen auftreten, brechen Sie sofort die Injektion von Jivi ab und sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt.** Die folgenden Symptome können ein frühes Warnzeichen für diese Reaktionen sein:
- Beklemmungsgefühl in der Brust/allgemeines Unwohlsein
- brennendes und stechendes Gefühl an der Einstichstelle
- Nesselausschlag, Hitzegefühl
- erniedrigter Blutdruck, der zu einem Schwächegefühl beim Stehen führen kann
- Übelkeit

Bei Patienten, die früher bereits mit Faktor VIII behandelt wurden (mehr als 150 Behandlungstage), können sich gelegentlich (bei weniger als 1 von 100 Behandelten) hemmende Antikörper bilden (siehe Abschnitt 2). Ist dies der Fall, wirkt Ihr Arzneimittel eventuell nicht mehr richtig, was bei Ihnen zu anhaltenden Blutungen führen kann. Falls es dazu kommt, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt.

Bei diesem Arzneimittel können die folgenden Nebenwirkungen auftreten:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):
- Kopfschmerzen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):
- Magenschmerzen
- Übelkeit, Erbrechen
- Fieber
- allergische Reaktionen (wie etwa Quaddeln, allgemeiner Nesselausschlag, Engegefühl in der Brust, keuchende Atemgeräusche, Kurzatmigkeit, niedriger Blutdruck; frühe Symptome sind weiter oben aufgelistet)
- lokale Reaktionen an der Injektionsstelle wie Blutung unter der Haut, starker Juckreiz, Schwellung, Brennen, vorübergehende Hautrötung
- Schwindel
- Einschlafstörungen
- Husten
- Ausschlag, Hautrötung

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):
- FVIII Inhibition
- Geschmacksstörung
- Hitzegefühl
- Juckreiz

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen

auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Jivi aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf den Etiketten und den Umkartons angegebenen Verfalldatum **nicht** mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Dieses Arzneimittel kann bei Zimmertemperatur (bei bis zu 25 °C) für einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten aufbewahrt werden, wenn es im Umkarton gelagert wird. Wenn Sie dieses Arzneimittel bei Zimmertemperatur aufbewahren, verfällt es nach 6 Monaten oder nach Ablauf des Verfalldatums; maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt.
Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden, wenn das Arzneimittel aus dem Kühlschrank genommen wird.

Die gebrauchsfertige Lösung **nicht** wieder in den Kühlschrank stellen. Die gebrauchsfertige Lösung muss innerhalb von 3 Stunden verwendet werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel **nicht** verwenden, wenn die gebrauchsfertige Lösung Partikel oder eine Trübung aufweist.

Dieses Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jegliche nicht verwendete Lösung muss verworfen werden.
Entsorgen Sie Arzneimittel **nicht** im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker oder Arzt, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Jivi enthält

- Der Wirkstoff ist: PEGylierter rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII mit deletierter B-Domäne (Damoctocog alfa pegol). Jede Durchstechflasche von Jivi enthält nominal 250, 500, 1 000, 2 000 oder 3 000 I.E. Damoctocog alfa pegol. Nach Herstellung der Injektionslösung mit dem gelieferten Lösungsmittel (steriles Wasser für Injektionszwecke) enthalten die jeweils hergestellten Injektionslösungen die folgenden Konzentrationen:

Stärke	Ungefähre Konzentration nach Herstellung
250 I.E.	(100 I.E. / ml)
500 I.E.	(200 I.E. / ml)
1 000 I.E.	(400 I.E. / ml)
2 000 I.E.	(800 I.E. / ml)
3 000 I.E.	(1 200 I.E. / ml)

- Die sonstigen Bestandteile sind: Saccharose, Histidin, Glycin, Natriumchlorid (siehe Abschnitt 2 „Jivi enthält Natrium“), Calciumchlorid-Dihydrat, Polysorbat 80, Eisessig sowie Wasser für Injektionszwecke.

Wie Jivi aussieht und Inhalt der Packung

Jivi wird als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung bereitgestellt. Das Pulver ist trocken und weiß bis leicht gelblich. Das Lösungsmittel ist eine klare Flüssigkeit. Die gebrauchsfertige Lösung ist klar.

Jede Einzelpackung Jivi enthält:
- eine Glasdurchstechflasche mit Pulver
- eine Fertigspritze mit Lösungsmittel
- einen separat beigefügten Spritzenstempel
- einen Adapter für die Durchstechflasche
- ein Venenpunktionsbesteck.

Jivi ist in folgenden Packungsgrößen verfügbar:
- Eine Einzelpackung.
- Eine Sammelpackung mit 30 Einzelpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer
Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

Hersteller
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Deutschland

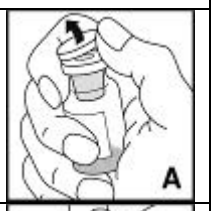
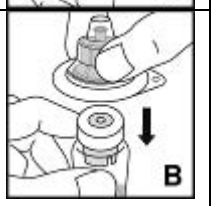
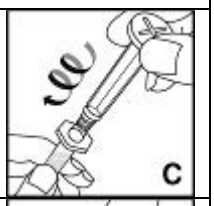
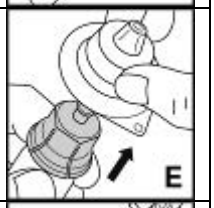
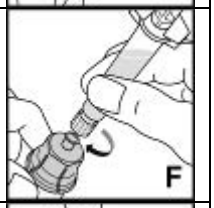
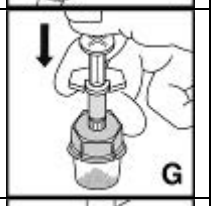
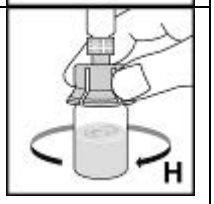
Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

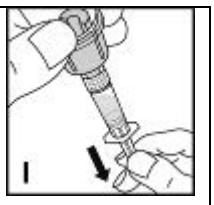
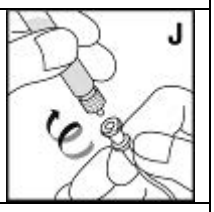
België/Belgique/Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
България
Байер България ЕООД
Тел.: +359-(0)2 424 72 80
Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111
Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00
Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48
Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565
Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-61 87 500
España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00
France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54
Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900
Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300
Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000
Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 8 1
Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58
Latvija
SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63
Lietuva
UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868
Luxembourg/Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel:+36 14 87-41 00
Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05
Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23–799 1000
Norge
Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00
Österreich
Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0
Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48 22 572 35 00
Portugal
Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351 21 416 42 00
România
SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00
Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386 (0)1 58 14 400
Slovenská republika
Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11
Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21
Sverige
Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00
United Kingdom (Northern Ireland)
Bayer AG
Tel: +44-(0)118 206 3000

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

Detaillierte Anleitung zur Zubereitung und Verabreichung von Jivi
Sie benötigen Alkoholtupfer, Trockentupfer, Pflaster und einen Stauschlauch. Dieses Zubehör ist nicht in der Jivi-Packung enthalten.

1.	Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit warmem Wasser und Seife.	
2.	Erwärmen Sie eine ungeöffnete Durchstechflasche und eine Spritze in Ihren Händen, bis sie eine angenehme Temperatur erreicht haben (nicht mehr als 37 °C).	
3.	Entfernen Sie die Schutzkappe von der Durchstechflasche **(A)**. Wischen Sie dann den Gummistopfen der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer ab. Lassen Sie den Stopfen vor Gebrauch der Durchstechflasche an der Luft trocknen.	
4.	Stellen Sie die **Durchstechflasche mit dem Pulver** auf eine feste, rutschfeste Unterlage. Ziehen Sie die Papierfolie von der Kunststoffverpackung des Adapters ab. Nehmen Sie den Adapter **nicht** aus der Kunststoffverpackung. Halten Sie die Adapterverpackung fest, setzen Sie sie auf die Durchstechflasche mit dem Pulver und drücken Sie sie dann fest nach unten **(B)**. Der Adapter rastet auf der Kappe der Durchstechflasche ein. Die Adapterverpackung jetzt noch **nicht** entfernen.	
5.	Halten Sie die Fertigspritze mit dem Lösungsmittel aufrecht. Greifen Sie den Spritzenstempel wie in der Abbildung gezeigt und drehen Sie den Stempel im Uhrzeigersinn in den Gewindestopfen **(C).**	
6.	Halten Sie die Spritze am Zylinder fest und brechen Sie die Spritzenkappe von der Spitze ab **(D)**. Berühren Sie die Spritzenspitze nicht mit Ihren Händen oder anderen Gegenständen. Legen Sie die Spritze zur späteren Verwendung beiseite.	
7.	Entfernen Sie nun die Adapterverpackung und entsorgen Sie sie **(E)**.	
8.	Verbinden Sie die Fertigspritze durch eine Drehung im Uhrzeigersinn mit dem Adapter für die Durchstechflasche **(F)**.	
9.	Überführen Sie langsam das Lösungsmittel durch Druck auf den Spritzenstempel **(G)**.	
10.	Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig, bis das gesamte Pulver gelöst ist **(H)**. Nicht schütteln! Stellen Sie sicher, dass das Pulver vollständig gelöst ist. Achten Sie darauf, dass die Lösung keine Partikel enthält und nicht verfärbt ist, bevor Sie die Lösung anwenden. Verwenden Sie keine Lösungen mit sichtbaren Partikeln oder Trübungen.	

11.	Halten Sie die Durchstechflasche über den Adapter mit der Spritze **(I)**. Füllen Sie die Spritze durch langsamen, gleichmäßigen Zug des Kolbens. Stellen Sie sicher, dass der gesamte Inhalt der Durchstechflasche in die Spritze überführt wurde. Den Stempel bei aufrecht gehaltener Spritze so weit hineindrücken, bis keine Luft mehr in der Spritze ist.	
12.	Legen Sie einen Stauschlauch an Ihren Arm an.	
13.	Lokalisieren Sie die Injektionsstelle und reinigen Sie diese.	
14.	Punktieren Sie die Vene und fixieren Sie das Venenpunktionsbesteck mit einem Pflaster.	
15.	Halten Sie den Adapter der Durchstechflasche fest und nehmen Sie die Spritze vom Adapter ab (der Adapter sollte an der Durchstechflasche bleiben). Verbinden Sie das Venenpunktionsbesteck mit der Spritze **(J)**. Vermeiden Sie Bluteintritt in die Spritze.	
16.	Lösen Sie den Stauschlauch.	
17.	Die Lösung über 2 bis 5 Minuten in eine Vene injizieren, dabei Nadelposition kontrollieren! Die Injektionsgeschwindigkeit sollte sich nach Ihrem Befinden richten, darf aber eine Geschwindigkeit von 2,5 ml pro Minute nicht überschreiten.	
18.	Wenn eine weitere Dosis benötigt wird, verwenden Sie eine neue Spritze mit Arzneimittel, das wie oben beschrieben rekonstituiert wurde.	
19.	Wenn keine weitere Dosis erforderlich ist, entfernen Sie das Venenpunktionsbesteck und die Spritze. Drücken Sie einen Tupfer ca. 2 Minuten fest auf die Injektionsstelle und halten Sie dabei den Arm gestreckt. Versorgen Sie abschließend die Injektionsstelle mit einem kleinen Druckverband und eventuell einem Pflaster.	
20.	Es wird empfohlen, bei jeder Anwendung von Jivi den Arzneimittelnamen und die Chargennummer des Arzneimittels aufzuschreiben.	
21.	Entsorgen Sie Arzneimittel **nicht** im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.	