

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jivi 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
Jivi 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
Jivi 1 000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
Jivi 2 000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
Jivi 3 000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### Jivi 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Mukana toimitettuun liuottimeen liuottamisen jälkeen yksi ml Jivi 250 IU -valmistetta sisältää noin 100 IU (250 IU / 2,5 ml) ihmisen hyytymistekijä VIII:aa, damoktokogi alfa pegolia.

### Jivi 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Mukana toimitettuun liuottimeen liuottamisen jälkeen yksi ml Jivi 500 IU -valmistetta sisältää noin 200 IU (500 IU / 2,5 ml) ihmisen hyytymistekijä VIII:aa, damoktokogi alfa pegolia.

### Jivi 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Mukana toimitettuun liuottimeen liuottamisen jälkeen yksi ml Jivi 1 000 IU -valmistetta sisältää noin 400 IU (1000 IU / 2,5 ml) ihmisen hyytymistekijä VIII:aa, damoktokogi alfa pegolia.

### Jivi 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Mukana toimitettuun liuottimeen liuottamisen jälkeen yksi ml Jivi 2 000 IU -valmistetta sisältää noin 800 IU (2000 IU / 2,5 ml) ihmisen hyytymistekijä VIII:aa, damoktokogi alfa pegolia.

### Jivi 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Mukana toimitettuun liuottimeen liuottamisen jälkeen yksi ml Jivi 3 000 IU -valmistetta sisältää noin 1200 IU (3000 IU / 2,5 ml) ihmisen hyytymistekijä VIII:aa, damoktokogi alfa pegolia.

Vahvuuden kansainvälinen yksikkö (IU) määritetään käyttämällä Euroopan farmakopean kromogeenista määrittystä.

Jivi-valmisteen spesifinen aktiivisuus on noin 10 000 IU/mg proteiinia.

Vaikuttava aine, damoktokogi alfa pegoli, on aluespesifisesti pegyloitu ihmisen rekombinantti hyytymistekijä VIII, jonka B-domeeni on poistettu ja joka on tuotettu hamsterin munuaissoluissa (BHK, baby hamster kidney -solut) käyttäen 60 kDa:n haaroittunutta polyeteeniglykolia (kaksi 30 kDa:n PEG-osaa). Proteiinin molekyylipaino on noin 234 kDa.

Jivi tuotetaan siten, että solunviljelyprosessissa, puhdistamisessa tai lopullisessa valmisteessa ei ole käytetty lainkaan ihmisestä tai eläimistä peräisin olevaa proteiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Injektiokuiva-aine: kiinteä, valkoinen tai hieman kellertävä.

Liuotin: kirkas liuos.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Verenvuodon hoito ja ehkäisy hemofilia A:ta (synnynnäinen hyytymistekijä VIII:n puute) sairastavilla, aiemmin hoitoa saaneilla  $\geq 12$  vuoden ikäisillä potilailla.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on suoritettava hemofilian hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

#### Hoidon seuranta

Hoidon aikana suositellaan hyytymistekijä VIII:n pitoisuuden asianmukaista määrittämistä, jotta varmistetaan riittävä hyytymistekijä VIII -pitoisuuksien saavuttaminen. Yksittäisten potilaiden vaste hyytymistekijä VIII:lle voi vaihdella johtuen erilaisista puoliintumisajoista ja palautumisesta. Ylipainoisten potilaiden kehonpainoon perustuvaa annosta voi olla tarpeen muuttaa. Erityisesti suurten kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä korvaushoidon tarkka seuranta koagulaatioanalyysin (plasman hyytymistekijä VIII:n aktiivisuuden) avulla on välttämätöntä.

Kun hyytymistekijä VIII:n aktiivisuuden määrittämiseen potilaiden verinäytteistä käytetään *in vitro* aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan (aPTT) perustuvaa yksivaiheista hyytymismääritystä, sekä käytetty aPTT-reagenssi että määrittämisessä käytetty viitestandardi voivat vaikuttaa merkittävästi plasman hyytymistekijä VIII:n aktiivisuuden tuloksiin, jolloin seurauksena voi olla hyytymistekijä VIII:n aktiivisuuden yli- tai aliarviointi. On huomattava, että aPTT-pohjaisessa yksivaiheisessa hyytymismäärityksessä ja kromogeenisessä määrittämisessä käytetyillä spesifeillä reagensseilla saatujen määritystulosten välillä voi olla merkitseviä eroja. Tällä on merkitystä seurattaessa Jivi-valmisteen hyytymistekijä VIII -aktiivisuutta ja vaihdettaessa määrittämisessä käytettyä laboratoriotuotetta ja/tai reagensseja. Tämä koskee myös muokattuja, pitkävaikutteisia hyytymistekijä VIII -valmisteita.

Laboratorioiden, jotka aikovat mitata Jivi-valmisteen aktiivisuutta, on tarkistettava menetelmiensä täsmällisyys. Kenttätutkimuksessa on osoitettu, että Jivi-valmisteen hyytymistekijä VIII:n aktiivisuus voidaan mitata täsmällisesti plasmasta käyttäen joko validoitua kromogeenista substraattimääritystä tai yksivaiheista hyytymismääritystä, jossa käytetään tiettyjä reagensseja. Jivi-valmisteen kohdalla joissakin pioksidiipohjaisissa yksivaiheisissa määrittämisissä (esim. APTTSP, STA-PTT) hyytymistekijä VIII:n aktiivisuus plasmanäytteissä voi tulla aliarvioituksi, kun taas joitakin reagensseja (esim. kaoliinipohjaisia aktivaattoreita sisältäviä) käytettäessä on olemassa yliarvioinnin mahdollisuus.

Hoidon vaikuttavuutta arvioitaessa tärkein elementti on hyytymistekijä VIII:n kliininen vaikutus. Tyydyttävien kliinisten tulosten saavuttamiseksi voi olla tarpeen säätää yksilöllistä annostusta potilastasolla. Jos laskennallisella annoksella ei saavuteta odotettuja hyytymistekijä VIII -pitoisuuksia, tai jos verenvuoto ei ole hallinnassa laskennallisen annoksenannon jälkeen, on syytä epäillä, että potilaan verenkierrossa on hyytymistekijä VIII:n inhibiittoreita tai PEG-vasta-aineita (ks. kohta 4.4).

#### Annostus

Korvaushoidon annostus ja kesto riippuvat hyytymistekijä VIII:n puutteen vaikeusasteesta, verenvuodon määrästä ja vuotokohdasta sekä potilaan kliinisestä tilasta.

Hyytymistekijä VIII :n yksikköinä on käytetty kansainvälistä yksikköä (IU), joka on suhteutettu voimassaolevaan hyytymistekijä VIII -valmisteita koskevaan WHO:n konsentraattistandardiin. Plasman hyytymistekijä VIII -aktiivisuus ilmaistaan joko prosentteina (suhteessa normaaliin ihmisen plasmaan) tai mieluummin IU-yksikköinä (suhteessa plasman hyytymistekijä VIII:n kansainväliseen standardiin).

Yksi IU hyytymistekijä VIII:n aktiivisuutta vastaa hyytymistekijä VIII:n määrää 1 ml:ssa normaalia ihmisen plasmaa.

#### *Hoito tarvittaessa*

Vaadittavan hyytymistekijä VIII -annoksen laskeminen perustuu kokemusperäiseen havaintoon siitä, että 1 kansainvälinen yksikkö (IU) hyytymistekijä VIII:aa painokiloa kohti nostaa plasman hyytymistekijä VIII -aktiivisuutta 1,5–2,5 % normaalista aktiivisuudesta.

Tarvittava Jivi-annos määritetään seuraavan kaavan avulla:

Tarvittavat yksiköt = paino (kg) x haluttu hyytymistekijä VIII -tason nousu (% tai IU/dl) x havaitun palautumisen käänteisluku (ts. 0,5, jos palautuminen on 2 %).

Annettavan määrän ja antotiheyden määrittämisessä on tavoitteena oltava aina kliinisen tehon saavuttaminen kussakin yksittäisessä tapauksessa.

Hyytymistekijä VIII:n aktiivisuus ei saisi laskea seuraavissa vuoto-tyypeissä taulukossa esitetyn tason alapuolelle (% normaalista) vastaavan hoitojakson aikana. Seuraavasta taulukosta voidaan katsoa ohjeita annostukseen vuotoepisodien aikana ja leikkauksissa:

**Taulukko 1: Ohjeita annostukseen nuorilla ja aikuisilla vuotoepisodien aikana ja leikkauksissa**

<b>Vuodon voimakkuus / kirurginen toimenpide</b>	<b>Tarvittava hyytymistekijä VIII:n pitoisuus (%) (IU/dl)</b>	<b>Antotiheys (tuntia) / Hoidon kesto (päivää)</b>
<u>Verenvuoto</u>		
Varhaisvaiheen nivelvuoto, lihaksen tai suuontelon vuoto	20 - 40	Injektio toistetaan 24 - 48 tunnin välein. Vähintään vuorokauden ajan, kunnes kipuna ilmenevä vuotoepiso-di on mennyt ohi tai paraneminen tapahtunut
Suurehko nivelvuoto, lihaksen vuoto tai hematooma	30 - 60	Injektio toistetaan 24 - 48 tunnin välein 3 - 4 vuorokauden ajan tai pitempään, kunnes kipu ja akuutit vaivat lakkaavat.
<u>Hengenvaaralliset</u>		
Verenvuodot	60 - 100	Injektio toistetaan 8 - 24 tunnin välein, kunnes uhka poistuu.
<u>Leikkaus</u>		
Pieni leikkaus mukaan lukien hampaanpoisto	30 - 60	24 tunnin välein vähintään vuorokauden ajan, kunnes paraneminen on tapahtunut.
<u>Suuri leikkaus</u>		
	80 - 100 (pre- ja postoperatiivisesti)	Injektio toistetaan 12 - 24 tunnin välein, kunnes haava on parantunut riittävästi. Hoitoa jatketaan sen jälkeen vielä vähintään 7 vuorokauden ajan, jotta hyytymistekijä VIII:n aktiivisuus pysyy 30 - 60 %:n (IU/dl) tasolla.

#### *Profylaksi*

Kaikkien hoitopäätösten, joiden avulla pyritään löytämään sopivia profylaktinen annostelu, on perustuttava potilaan yksilöllisten ominaisuuksien ja hoitovasteen pohjalta tehtävään kliiniseen harkintaan.

Profylaksiannos on 45 - 60 IU/kg 5 vuorokauden välein. Potilaan kliinisistä ominaisuuksista riippuen annos voi olla myös 60 IU/kg 7 vuorokauden välein tai 30 - 40 IU/kg kaksi kertaa viikossa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Ylipainoisilla potilailla suurin sallittu annos/injektio estohoidossa saa olla enintään noin 6000 IU.

#### *Pediatriset potilaat*

Jivi-valmistetta ei ole tarkoitettu aiemmin hoitamattomille potilaille eikä alle 12-vuotiaille potilaille.

#### *Nuoret*

Tarvittaessa annettavan hoidon ja estohoidon annostus nuorille potilaille on sama kuin aikuisille potilaille.

#### *Iäkkäät*

Käytöstä  $\geq$  65-vuotiaille potilaille on vain vähän kokemusta.

#### Antotapa

Jivi on tarkoitettu annettavaksi laskimoon.

Jivi injisoidaan laskimoon 2 - 5 minuutin aikana annettavasta kokonaismäärästä riippuen. Antonopeus on määritettävä potilaan tuntemuksien mukaan (suurin injektionopeus: 2,5 ml/min).

Ks. kohdasta 6.6 ja pakkausselosteesta ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Tunnettu allerginen reaktio hiiren tai hamsterin proteiineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero kirjattava selvästi muistiin.

#### Yliherkkyys

Allergiset yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia Jivi-valmistetta käytettäessä. Tämä lääkevalmiste saattaa sisältää hiiri- ja hamsteriproteiinien jäämiä. Yliherkkyysreaktiot voivat liittyä myös PEG-vasta-aineisiin (ks. kappale ”Immuunivaste polyeteeniglykolille (PEG:ille)”). Jos yliherkkyysoireita ilmenee, potilasta on kehotettava keskeyttämään lääkevalmisteen käyttö välittömästi ja ottamaan yhteyttä lääkäriin. Potilaille on kerrottava yliherkkyysreaktioiden varhaisista merkeistä, kuten nokkosihottumasta, yleistyneestä nokkosihottumasta, puristavasta tunteesta rinnassa, vinkuvasta hengityksestä, alentuneesta verenpaineesta ja anafylaksiasta. Tarvittaessa on ryhdyttävä antamaan oireenmukaista hoitoa yliherkkyteen. Mahdollisen anafylaksian tai sokin tapauksessa hoito on toteutettava sitä koskevien voimassa olevien hoito-ohjeiden mukaisesti.

## Inhibiittorit

Hyytymistekijä VIII:aa neutraloivien vasta-aineiden (inhibiittorien) muodostuminen on tunnettu komplikaatio hemofilia A -potilaiden hoidossa. Nämä inhibiittorit ovat yleensä IgG-immunoglobuliineja, jotka estävät hyytymistekijä VIII:n hyytymistoiminnan aktivoitumisen ja joiden määrä ilmaistaan Bethesda-yksikköinä (BU) millilitrassa plasmaa käyttämällä muunneltua Bethesda-määritystä. Inhibiittoreiden muodostumisen riski riippuu taudin vaikeusasteesta ja altistumisesta tekijä VIII:lle. Riski on suurin 50 ensimmäisen altistuspäivän aikana, mutta jatkuu koko eliniän, vaikka riski onkin melko harvinainen. Joskus harvoin inhibiittoreita voi muodostua ensimmäisten 50 altistuspäivän jälkeen.

Inhibiittoreiden muodostumisen kliininen merkitys riippuu inhibiittorin pitoisuudesta. Riittämättömän kliinisen vasteen riski on pienempi, jos inhibiittoreiden pitoisuus on matala.

Hyytymistekijä VIII -valmisteilla hoidettavien potilaiden inhibiittorien esiintyvyyttä on seurattava tarkkaan asianmukaisin kliinisin havainnoin ja laboratoriotarkastuksin.

Jos odotettuja hyytymistekijä VIII:n aktiivisuuden plasmapitoisuuksia ei saavuteta, tai jos verenvuotoa ei saada hallintaan asianmukaisella annoksella, on potilaalta testattava hyytymistekijä VIII:n inhibiittorin esiintyminen. Jos potilaalla on korkea inhibiittoripitoisuus, hyytymistekijä VIII -hoito ei ehkä ole tehokasta ja on harkittava muita terapeutisia vaihtoehtoja. Näiden potilaiden hoidon on tapahduttava sellaisten lääkäreiden valvonnassa, joilla on kokemusta hemofiasta ja hyytymistekijä VIII:n inhibiittoreista.

## Immuunivaste polyeteeniglykolille (PEG:ille)

PEG-vasta-aineisiin liittyvää kliinistä immuunivastetta, joka ilmenee akuutteina yliherkkysoireina ja/tai lääkkeen vaikutuksen häviämisenä, on havaittu ensisijaisesti ensimmäisten neljän altistuspäivän aikana. Injektion jälkeiset hyytymistekijä VIII:n matalat pitoisuudet havaittavissa olevien hyytymistekijä VIII:n inhibiittorien puuttuessa osoittavat, että lääkkeen vaikutuksen häviäminen johtuu todennäköisesti PEG-vasta-aineista; sellaisissa tapauksissa Jivi-valmisteen käyttö on lopetettava ja potilaiden on palattava käyttämään aiemmin tehonnutta hyytymistekijä VIII -valmistetta.

PEG:in immuunivasteen riskin havaittiin laskevan huomattavasti iän myötä. Tämä ilmiö voi liittyä immunitetin kehityksen myötä tapahtuvaan muutokseen, ja vaikka selkeää ikäraja-eroa riskin muuttumiselle on vaikea määrittää, ilmiötä esiintyy pääasiassa hemofiliaa sairastavilla pienillä lapsilla.

Mahdollisia riskejä potilaille, joilla ilmenee yliherkkyysreaktio pegyloiduille proteiineille, ei tiedetä. Reaktion saaneilla tutkimushenkilöillä PEG IgM -vasta-aineiden pitoisuus laski Jivi-valmisteen annon lopettamisen jälkeen ja pitoisuudet laskivat ajan myötä alle määritysrajan. PEG IgM -vasta-aineiden ja muiden muuntelemattomien hyytymistekijä VIII:aa sisältävien valmisteiden välillä ei havaittu ristireaktiivisuutta. Kaikkia potilaita pystyttiin hoitamaan onnistuneesti niillä hyytymistekijä VIII -valmisteilla, joita he olivat käyttäneet ennen tätä valmistetta.

## Kardiovaskulaariset tapahtumat

Jos potilaalla on sydämeen ja verisuoniin liittyviä riskitekijöitä, korvaushoito hyytymistekijä VIII:lla voi lisätä sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä.

## Katetreihin liittyvät komplikaatiot

Jos toimenpide edellyttää keskuslaskimokatetriä, on huomioitava keskuslaskimokatetriin liittyvät komplikaatiot, mukaan lukien paikalliset infektiot, bakteremia ja katetrointikohdan tromboosi.

## Pediatriset potilaat

Luetellut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että nuoria. Jivi-valmistetta ei ole tarkoitettu < 12 vuoden ikäisille eikä aiemmin hoitamattomille potilaille.

## Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Ihmisen hyytymistekijä VIII (rDNA) -valmisteilla ei ole raportoitu olevan yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus ja imetys

Hyytymistekijä VIII:lla ei ole tehty lisääntymistä koskevia tutkimuksia eläimillä. Koska hemofilia A:n esiintyminen naisilla on harvinaista, ei kokemusta hyytymistekijä VIII:n käytöstä raskauden ja imetyksen aikana ole. Siksi hyytymistekijä VIII:aa tulisi käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain silloin, kun se on ehdottoman välttämätöntä.

#### Hedelmällisyys

Kaneilla ja rotilla tehdyissä Jivi-valmisteen toistuvan annoksen systeemisen toksisuuden tutkimuksissa ei havaittu hoitoon liittyviä vaikutuksia urosten sukuelimissä (ks. kohta 5.3). Vaikutusta ihmisten hedelmällisyyteen ei tiedetä.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Jivi-valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yliherkkyys- ja allergisia reaktioita (esim. angioedeema, pistoskohdan polte ja kirvely, vilunväristykset, punoitus, yleistynyt nokkosihottuma, päänsärky, nokkosihottuma, hypotensio, letargia, pahoinvointi, levottomuus, takykardia, puristava tunne rintakehässä, kihelmöinti, oksentelu, vinkuva hengitys) on havaittu, ja ne voivat joissain tapauksissa johtaa vaikeaan anafylaksiaan (mukaan lukien sokki).

Neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) voi kehittyä hemofilia A -potilaille, jotka saavat hyytymistekijä VIII -hoitoa, kuten Jivi-valmistetta (ks. kohta 5.1). Mikäli tällaisia inhibiittoreita esiintyy, se näkyy riittämättömänä kliinisenä vasteena hoidolle. Tällaisissa tapauksissa on suositeltavaa ottaa yhteyttä erikoistuneeseen hemofiliakeskukseen.

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia aiemmin hoidetuilla potilailla (PTP) olivat päänsärky, yskä ja kuume.

#### Haittavaikutustaulukko

Turvallisuuspopulaatio koostui kaikkiaan 221 potilaasta, jotka osallistuivat kolmeen keskeiseen faasin I ja III tutkimukseen [PROTECT VIII]. Niiden 148 potilaan, jotka olivat  $\geq$  12-vuotiaita, mediaaniaika tutkimuksessa oli 713 päivää. Altistuspäivien kokonaismäärä oli 18 432 ja mediaani oli

131 altistuspäivää (vaihteluväli: 1–309) tutkimushenkilöä kohti. Pediatriassa < 12-vuotiailla potilailla mediaaniaika tutkimuksessa oli 237 päivää, kokonaisaika oli 3 219 altistuspäivää ja mediaani oli 53 altistuspäivää (vaihteluväli 1–68) tutkimushenkilöä kohti.

Alla oleva taulukko on MedDRA-elinluokituksen mukainen (elinjärjestelmä ja suositeltava termi). Esiintyvyys on arvioitu seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ).

Haittavaikutukset esitetään kussakin esiintyvyyssluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 2: Haittavaikutusten esiintyvyys kliinisissä tutkimuksissa**

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Haittavaikutukset	Esiintyvyys
Veri ja imukudos	Hyytymistekijä VIII:n inhibiatio	Melko harvinainen (PTP)*
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	yleinen
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	yleinen
Hermosto	Päänsärky	hyvin yleinen
	Huimaus	yleinen
	Dysgeusia	melko harvinainen
Verisuonisto	Punoitus	melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	yleinen
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu	yleinen
Iho ja ihonalainen kudos	Eryteema***, ihottuma****	yleinen
	Kutina	melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan reaktiot **, kuume	yleinen

\*Esiintyvyys perustuu kaikilla hyytymistekijä VIII -valmisteilla tehtyihin tutkimuksiin, joihin osallistui vaikeaa hemofilia A:ta sairastavia potilaita. PTP = aiemmin hoidetut potilaat

\*\*sisältää seuraavat: injektiokohdan kutina, injektiokohdan ihottuma ja suonipunktiokohdan kutina

\*\*\*sisältää seuraavat: eryteema ja erythema multiforme

\*\*\*\*sisältää seuraavat: ihottuma ja papulaarinen ihottuma

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Immunogeenisuus*

Immunogeenisuutta arvioitiin Jivi-valmisteella tehtyjen kliinisten tutkimusten aikana 159 aiemmin hoidetulla (mukaan lukien leikkauspotilaat) nuorella ( $\geq 12$ -vuotiaat) ja aikuisella, joilla oli diagnosoitu vaikea hemofilia A (FVIII:C  $< 1\%$ ) ja jotka olivat aiemmin altistuneet hoidolle  $\geq 150$  päivän ajan. Tutkimuksessa mukanaolon mediaaniaika oli 713 vuorokautta ja altistuspäivien mediaani 131 (vaihteluväli: 1–309 vrk).

#### *Hyytymistekijä VIII:n inhibiittorit*

Tutkimuksissa ei havaittu *de novo* tai vahvistettuja inhibiittoritapauksia hyytymistekijä VIII:aa vastaan. Yksi vahvistamaton positiivinen tulos, jossa havaittiin matala tiitteri hyytymistekijä VIII -inhibiittoria (1,7 BU/ml), raportoitiin eräällä aikuispotilaalla leikkauksen jälkeen.



### *PEG-vasta-aineet*

Yhdellä potilaalla havaittiin PEG:iä vastaan kohdistuvaa immunogeenisuutta, johon sisältyi spesifisten IgM PEG -vasta-aineiden kehittymistä. Immuunivasteeseen liittyi kliininen yliherkkyyssreaktio neljän Jivi-injektion jälkeen. PEG-vasta-aineet hävisivät, kun Jivi-hoito lopetettiin.

### *Pediatriset potilaat*

Päätökseen saaduissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 73 pediatrista, aiemmin hoitoa saanutta (PTP) < 12-vuotiasta (44 < 6-vuotiasta PTP-potilasta, 29 6–< 12-vuotiasta PTP-potilasta), alle 6-vuotiailla lapsilla havaittiin haittavaikutuksia, jotka johtuivat PEG:in aikaansaamasta immuunivasteesta. Tästä ikäryhmästä eli alle 6-vuotiaiden potilaiden ikäryhmästä 10 potilaalla 44:stä (23 %:lla) havaittiin neljän ensimmäisen altistuspäivän aikana PEG-vasta-aineiden neutraloivasta vaikutuksesta johtuva lääkkeen vaikutuksen häviäminen. Kolmella 44:stä potilaasta (7 %:lla) lääkkeen vaikutuksen häviämiseen liittyi yliherkkyyssreaktioita (ks. kohta 4.4). Mitään PEG:in aiheuttaman immuunivasteen laukaisevia tekijöitä tai ennusmerkkejä ei pystytty tunnistamaan.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Kliinisissä tutkimuksissa oli yksi yliannostustapaus. Haittavaikutuksia ei raportoitu.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: veren hyytymistekijät: veren hyytymistekijä VIII, ATC-koodi: B02BD02.

### Vaikutusmekanismi

Hyytymistekijä VIII / von Willebrandin tekijä -kompleksi käsittää kaksi molekyyliä (hyytymistekijä VIII ja von Willebrandin tekijä), joiden fysiologinen tehtävä on erilainen. Hemofiliapotilaalle annettaessa hyytymistekijä VIII sitoutuu potilaan von Willebrandin tekijään. Aktivoitunut hyytymistekijä VIII toimii aktivoituneen hyytymistekijä IX:n kofaktorina kiihdyttäen hyytymistekijä X:n muuttumista aktivoituneeksi hyytymistekijä X:ksi. Aktivoitunut hyytymistekijä X muuttaa protrombiinin trombiiniksi. Trombiini muuttaa puolestaan fibrinogeenin fibriiniksi ja hyytyminen voi tapahtua. Hemofilia A on sukupuoleen sidottu perinnöllinen veren hyytymishäiriö, joka johtuu hyytymistekijä VIII:C:n määrän vähenemisestä tai puutoksesta ja aiheuttaa verenvuotoa niveliin, lihaksiin ja sisäelimiin, joko spontaanisti tai vamman tai leikkauksen seurauksena. Korvaushoidon ansiosta hyytymistekijä VIII:n tasot kohoavat, jolloin hyytymistekijän puutos ja vuototaipumus tilapäisesti korjaantuvat.

Damoktokogi alfa pegoli on rFVIII:n pegyloitu muoto. Spesifinen pegylointi pienentää hyytymistekijä VIII:n puhdistumaa, mikä johtaa pidentyneeseen puoliintumisaikaan. Samalla rFVIII-molekyylin, jonka B-domeeni on poistettu, normaalit toiminnot säilyvät (ks. kohta 5.2). Damoktokogi alfa pegoli ei sisällä von Willebrandin tekijää.

## Kliininen teho ja turvallisuus

### *Kliiniset tutkimukset*

Kaikkiaan 232 aiemmin hoitoa saanutta potilasta, joilla on vaikea hemofilia A, altistui hoidolle kliinisessä tutkimusohjelmassa, johon kuului yksi faasin I tutkimus ja kaksi faasin II/III tutkimusta. Tutkimushenkilöistä 159 oli  $\geq 12$ -vuotiaita.

Faasi II/III: Jivi-valmisteen farmakokinetiikkaa, turvallisuutta ja tehoa arvioitiin tarvittaessa käytettävissä hoidossa, estohoidossa kolmella eri annostelulla (30–40 IU/kg kaksi kertaa viikossa, 45–60 IU/kg 5 vuorokauden välein ja 60 IU/kg 7 vuorokauden välein), sekä hemostaasissa suurten leikkausten aikana monikansallisessa, avoimessa, kontrolloimattomassa, osittain satunnaistetussa tutkimuksessa, joka suoritettiin sovitun lastenlääkkeitä koskevan tutkimussuunnitelman (Paediatric Investigation Plan) mukaisesti. Jatkotutkimukseen otettiin mukaan potilaita, jotka olivat olleet mukana päätutkimuksen loppuun asti. Ensisijainen tehoa mittaava muuttuja oli vuosittainen vuotomäärä (ABR, annualized bleed rate).

134 aiemmin hoitoa saanutta miespotilasta (joista 13 oli iältään 12–17-vuotiaita) sai vähintään yhden Jivi-injektion estohoitoon (n=114) tai tarvittaessa annettavaan hoitoon (n=20) 36 viikon ajan. Tutkimuksen jatko-osan aikana hoitoa sai kaikkiaan 121 tutkimushenkilöä, hoidon mediaanikeston ollessa 464 päivää. Hemostaasi arvioitiin leikkausosassa 20 suuren leikkauksen aikana 17 potilaalla.

Faasi III (pediatrinen): Jivi-valmisteen farmakokinetiikkaa, turvallisuutta ja tehoa kolmella eri annostelulla (kaksi kertaa viikossa, 5 vuorokauden välein ja 7 vuorokauden välein) sekä vuotojen hoitoa arvioitiin monikansallisessa, kontrolloimattomassa, avoimessa tutkimuksessa 73 pediatriisella potilaalla (< 12-vuotiaat) 50 altistuspäivän ja vähintään 6 kuukauden ajan. Tämä tutkimus on tehty hyväksytyyn lastenlääkkeitä koskevan tutkimussuunnitelman (Paediatric Investigation Plan) mukaisesti. 61 tutkimushenkilöä (83,6 %) oli mukana päätutkimuksen loppuun asti ja 59 potilasta osallistui myös valinnaiseen jatkotutkimukseen.

### *Estohoito $\geq 12$ -vuotiailla tutkimushenkilöillä*

Päätutkimusjakson aikana tutkimushenkilöille annettiin Jivi-estohoitoa 2 kertaa viikossa (n=24) tai heidät satunnaistettiin saamaan Jivi-hoitoa 5 vuorokauden välein (n=43) tai 7 vuorokauden välein (n=43) tai he saivat tarvittaessa annettavaa Jivi-hoitoa (n=20). 99 potilasta 110:sta (90 %) pysyi suunnitellussa annostelussa. 11 potilasta 7 vuorokauden välein annettavan hoidon tutkimushaarassa siirtyi tiheämmin annettavaan hoitoon. Mediaaniannos kaikissa estohoito-ohjelmissa oli 46,9 IU/kg/injektio. Mediaani (Q1; Q3) ABR estohoidon aikana oli 2,09 (0,0; 6,1) kaikkien verenvuotojen osalta ja 0,0 (0,0; 4,2) spontaanien verenvuotojen osalta verrattuna tarvittaessa annetun hoidon ryhmässä havaittuun kokonaisvuotomäärään 23,4 (18; 37). Estohoitoryhmissä 42:lla 110:stä (38,2 %) ei ollut mitään verenvuototapahtumaa.

Jatkotutkimuksen aikana 24 potilasta sai hoitoa 2 kertaa viikossa, 37 potilasta 5 vuorokauden välein, 29 potilasta 7 vuorokauden välein ja 17 potilasta vaihtoi annostelua. Estohoidon mediaaniannos oli 47,7 IU/kg. Vuotojen (ABR) kokonaismäärän mediaani (Q1; Q3) oli 1,17 (0,0; 4,3), spontaanien verenvuotojen määrä oli 0,6 (0,0; 3,2) estohoitoryhmissä yhteensä ja ABR-kokonaismäärä oli 33,0 tarvittaessa hoitoa saaneiden ryhmässä.

On huomioitava, että ABR-luku ei ole vertailukelpoinen eri hyytymistekijöiden konsentraattien ja eri kliinisten tutkimusten välillä.

### *Verenvuodon hoito*

Päätutkimuksen aikana Jivi-valmisteella hoidetuista 702 verenvuototapahtumasta 636 (90,6 %) hoidettiin 1 tai 2 injektioilla, joista 81,1 % yhdellä injektioilla. Mediaaniannos/injektio oli 31,7 IU/kg

(vaihteluväli 14-62 IU/kg). Jatkotutkimuksen aikana Jivi-valmisteella hoidettiin 942 verenvuotoa ja 92,3 % saatiin hallintaan 1 tai 2 injeksiolla, joista 83 % yhdellä injeksiolla. Mediaaniannos oli 37,3 IU/kg/injektio (vaihteluväli 18-66 IU/kg/injektio).

### *Perioperatiivinen hallinta*

Kaikkiaan 20 suurta kirurgista toimenpidettä suoritettiin ja arvioitiin 17 potilaalla. Suurten leikkausten mediaani kokonaisannos oli 219 IU/kg (vaihteluväli: 50–1500 IU/kg, mukaan lukien enintään 3 viikon pituinen leikkauksen jälkeinen jakso). Perioperatiivinen hemostaattinen teho arvioitiin hyväksi tai erinomaiseksi kaikkien suurten leikkausten aikana.

Lisäksi suoritettiin 34 pientä leikkausta 19 potilaalle. Hemostaasi arvioitiin hyväksi tai erinomaiseksi kaikissa tapauksissa, jotka olivat käytettävissä tässä arvioinnissa.

### *< 12-vuotiaat pediatriiset potilaat*

Jivi-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi alle 12-vuotiaille lapsille (ks. kohdasta 4.2 tietoa käytöstä pediatriisille potilaille).

Faasin III tutkimuksessa kaikkiaan 73 pediatria, aiemmin hoitoa saanutta potilasta (44 < 6-vuotiasta ja 29 6– < 12-vuotiasta tutkimushenkilöä) sai estohoitoa joko kaksi kertaa viikossa, 5 vuorokauden välein tai 7 vuorokauden välein. Niillä 53 potilaalla, jotka olivat mukana päätutkimuksen loppuun asti, vuosittaisten verenvuotojen mediaani (Q1, Q3) oli 2,87 (1,1; 6,1) ja spontaani ABR 0,0 (0,0; 2,6).

Verenvuotojen hoidossa vuodoista 84,4 % saatiin hoidettua 1 injeksiolla ja 91,9 % vuodoista saatiin hoidettua 1 tai 2 injeksiolla.

11 potilasta < 6-vuotiaiden ikäryhmästä jätettiin kesken tutkimuksen pois, koska heille ilmaantui PEG-immuunivaste, joka liittyi tehon häviämiseen ja/tai yliherkkyysoireiden ilmenemiseen ensimmäisten neljän altistuspäivän aikana.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

JIVI-valmisteen farmakokinetiikkaa verrattiin hyytymistekijä VIII:n farmakokinetiikkaan vaihtovuoroisessa faasin I tutkimuksessa. Faasin II/III tutkimuksessa farmakokinetiikkaa arvioitiin myös 22 tutkimushenkilöllä ( $\geq$  12-vuotiaita) ja 16 tutkimushenkilöllä 6 kuukauden estohoidon jälkeen.

Farmakokineettisistä tiedoista (kromogeenisen määrittelyn perusteella) ilmeni, että Jivi-valmisteella oli pienempi puhdistuma (CL), minkä seurauksena sen terminaalinen puoliintumisaika on 1,4-kertaa pidempi ja annosvakioitu AUC on 1,4-kertaisesti suurempi vertailussa käytettyyn hyytymistekijä VIII -valmisteseen verrattuna. Annosriippuvaista kasvua havaittiin 25 ja 60 IU/kg:n annosten välillä, mikä osoittaa annoksen lineaarisuutta 25 IU/kg:n ja 60 IU/kg:n annosten välillä.

Taulukossa 3 esitetään yhteenveto farmakokineettisistä muuttujista, jotka todettiin 60 IU/kg suuruisen kerta-annoksen jälkeen faasin II/III tutkimuksessa, jossa farmakokinetiikkaa arvioitiin 22 tutkimushenkilöllä. Toistetuissa farmakokineettisissä mittauksissa ei ilmennyt merkityksellisiä farmakokineettisiä muutoksia pitkäkestoisen hoidon jälkeen.

**Taulukko 3: Jivi-valmisteen farmakokineettiset parametrit (geometrinen keskiarvo (% CV) ja aritmeettinen keskiarvo ( $\pm$ SD)) 60 IU/kg:n kerta-annoksen antamisen jälkeen tehdyn kromogeenisen määrityksen perusteella**

Parametrit (yksiköt)	Jivi $\geq 12$ -vuotiaat potilaat N=22
AUC (IU*h/dl)	3710 (33,8) 3900 $\pm$ 1280
AUC, norm (h*kg/dl)	62,5 (33,7) 65.7 $\pm$ 21.4
C <sub>max</sub> (IU/dl)	163 (14,7) 164 $\pm$ 23.8
t <sub>1/2</sub> (h)	17,1 (27,1) 17.6 $\pm$ 4.26
MRT <sub>IV</sub> (h)	24,4 (27,5) 25.2 $\pm$ 6.19
V <sub>ss</sub> (dl/kg)	0,391 (16,3) 0,396 $\pm$ 0,0631
CL (dl/h/kg)	0,0160 (33,7) 0,0168 $\pm$ 0,00553

AUC: käyrän alle jäävä pinta-ala; AUC, norm: annosvakioitu AUC; C<sub>max</sub>: lääkkeen maksimipitoisuus; t<sub>1/2</sub>: terminaalinen puoliintumisaika; MRT<sub>IV</sub>: keskimääräinen viipymäaika laskimoon annon jälkeen; V<sub>ss</sub>: näennäinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa; CL: puhdistuma

Inkrementaalinen saanto määritettiin 131 potilaalta useina ajankohtina. Mediaani (Q1; Q3) saanto oli 2,6 (2,3; 3,0) mitattuna kromogeenisella määrityksellä.

Käytettävissä olleiden hyytymistekijä VIII:n mittausten (tiheästä farmakokineettisestä näytteenotosta ja kaikista saantonäytteistä) perusteella kehitettiin kaikkien 3 kliinisen tutkimuksen aikana populaatiofarmakokineettinen malli, jolloin voitiin laskea farmakokineettiset parametrit eri tutkimuksissa mukana olleille tutkimushenkilöille. Seuraavassa taulukossa 4 esitetään farmakokineettiset parametrit populaatiofarmakokineettiseen malliin perustuen.

**Taulukko 4: Populaatiofarmakokineettiseen malliin perustuvat farmakokineettiset parametrit (geometrinen keskiarvo [% CV]), jotka on saatu kromogeenisen määrityksen avulla**

Farmakokineettinen parametri (yksikkö)	12–< 18-vuotiaat N=12	$\geq 18$ -vuotiaat N=133	Yhteensä ( $\geq 12$ -vuotiaat) N=145
AUC (IU*h/dl)	3341 (34,2)	4052 (31,1)	3997 (31,6)
AUC, norm (h*kg/dl)	57,4 (32,6)	67,5 (30,6)	66,6 (31,0)
t <sub>1/2</sub> (h)	16,8 (25,2)	17,4 (28,8)	17,4 (28,4)
V <sub>ss</sub> (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 laskettu annokselle 60 IU/kg

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Jivi-valmistetta arvioitiin farmakologisissa, kerta- ja toistuvan annoksen tutkimuksissa sekä nuorille yksilöille tehdyissä toksisuustutkimuksissa rotilla ja kaneilla. Pitkäkestoisessa 6 kuukauden kroonista toksisuutta koskevassa tutkimuksessa ei havaittu viitteitä PEG:n kertymiseen tai muita Jivi-valmisteen antamiseen liittyviä vaikutuksia. Lisäksi kahdella lajilla tehtiin 4 viikon toksisuustutkimuksia, joissa käytettiin Jivi-valmisteen PEG-osaa. PEG-linkkeriosaa testattiin myös useissa vakiomallisissa *in vivo* ja *in vitro* -genotoksisuustutkimuksissa, joissa ei havaittu genotoksisuuspotentiaalia. Näissä tutkimuksissa ei ilmennyt mitään turvallisuusriskejä ihmisille.

Kerta-annostutkimuksissa rotilla, joissa käytettiin radioaktiivisesti merkittyä PEG-osaa, ei havaittu merkkejä radioaktiivisuuden jäämisestä tai irreversiibelistä sitoutumisesta eläimen ruumiiseen. Varsinkaan aivoissa ei havaittu radioaktiivisuuden jäämiä, mikä osoittaa, että radioaktiivisesti merkitty yhdiste ei ole läpäissyt veri-aivoestettä. Rotilla tehdyissä jakautumis- ja erittymistutkimuksissa Jivi-valmisteen 60 kDa:n PEG-osan osoitettiin olevan laajasti jakautunut elimiin ja kudoksiin ja eliminoituvan niistä. Sen havaittiin erittyvän virtsaan (68,4 % 231 päivän kuluttua) ja ulosteeseen (13,8 % 168 päivän kuluttua).

Pitkäaikaisia eläinkokeita Jivi-valmisteen karsinogeenisuuden arvioimiseksi ei ole tehty. Myöskään tutkimuksia Jivi-valmisteen vaikutuksista lisääntymiseen ei ole tehty.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kuiva-aine

Sakkarooosi

Histidiini

Glysiini

Natriumkloridi

Kalsiumklorididihydraatti

Polysorbaatti 80

Etikkahappo, väkevä (pH:n säätöön)

#### Liutin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Vain pakkauksessa mukana olevia tarvikkeita saa käyttää käyttövalmiiksi saattamisessa ja injektiossa, koska hyytymistekijä VIII:n adsorptio joidenkin injektiolaitteiden sisäpintoihin voi aiheuttaa hoidon epäonnistumisen.

### **6.3 Kesto aika**

#### Avaamaton injektio pullo

2 vuotta.

#### Käyttövalmiiksi saatettu liuos

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen valmisteen kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 3 tuntia huoneenlämmössä. Älä säilytä kylmässä käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti sen käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen. Ellei sitä käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektio pullo ja esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

2 vuoden kestoajan voimassaoloaikana valmistetta (säilytettynä sen ulkopakkauksessa) voidaan säilyttää korkeintaan 25 °C:n lämpötilassa 6 kuukauden ajan. Tämän 6 kuukauden säilytysjakson

päättymispäivä on merkittävä valmisteen ulkopakkaukseen. Tämä päivämäärä ei saa milloinkaan olla myöhäisempi kuin alun perin ulkopakkauksessa mainittu viimeinen käyttöpäivämäärä. Tämän ajanjakson lopussa valmistetta ei pidä laittaa takaisin jääkaappiin, vaan se on käytettävä tai hävitettävä.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskooko (pakkauskooot)**

Jivi-pakkauksen sisältö:

- yksi injektiopullo, jossa on kuiva-ainetta (10 ml:n kirkas injektiopullo tyyppin 1 lasia, harmaa bromobutyylimikomitulppa sekä alumiinisinetti)
- yksi esitäytetty ruisku, jossa on 2,5 ml liuotinta (kirkas ruisku tyyppin 1 lasia, harmaa bromobutyylimikomitulppa)
- yksi ruiskun mäntä
- yksi injektiopullon liitinosa (jossa on integroitu suodatin)
- yksi injektiovälineistö.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Jivi-valmisteen pakkausselosteessa on tarkka kuvilla varustettu käyttöohje käyttövalmiin liuoksen valmistukseen ja antoon.

Jivi-injektiokuiva-aine liuotetaan vain pakkauksen esitäytetyssä ruiskussa olevaan liuottimeen (2,5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä) ja käyttäen injektiopullon liitinosa. Lääkevalmiste on valmisteltava injektiota varten vain aseptisissä olosuhteissa. Jos jokin pakkauksen välineistä on avattu tai vaurioitunut, kyseistä välinettä ei saa käyttää.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen liuos on kirkas ja väritön ja vedetään sitten takaisin ruiskuun. Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti ennen antoa mahdollisten hiukkasten ja värimuutosten varalta.

Käyttövalmiiksi saatettu valmiste on suodatettava ennen antoa mahdollisten hiukkasten poistamiseksi liuoksesta. Valmiste suodatetaan injektiopullon liitinosa käyttämällä.

Jivi on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/18/1324/001 - Jivi 250 IU  
EU/1/18/1324/002 - Jivi 500 IU  
EU/1/18/1324/003 - Jivi 1 000 IU  
EU/1/18/1324/004 - Jivi 2 000 IU  
EU/1/18/1324/005 - Jivi 3 000 IU

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: PP kuukausi VVVV

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**



## **A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

### Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Bayer HealthCare LLC  
800 Dwight Way  
Berkeley  
CA 94710  
Yhdysvallat

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Saksa

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

<b>Kuvaus</b>	<b>Määräaika</b>
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): Myyntiluvan haltijan on suoritettava sovitun tutkimussuunnitelman mukaisesti non-interventionaalinen myyntiluvan jälkeinen turvallisuustutkimus PEG:n aivokammioiden suonipunoksiin tai muihin kudoksiin/eliimiin kerääntymisen mahdollisten vaikutusten tarkempaa selvitystä varten, ja lähetettävä sen tulokset.	Lopullinen tutkimussuunnitelma on toimitettava kolmen kuukauden kuluessa CHMP:n lausunnon jälkeen.  Tutkimusraportti tulee toimittaa 31 joulukuuta 2028 mennessä

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### ULKOPAKKAUS

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jivi 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
**Pegyloitu rekombinantti ihmisen hyttymistekijä VIII, jonka B-domeeni on poistettu (damoktokogi alfa pegoli)**

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jivi 250 IU sisältää 100 IU/ml damoktokogi alfa pegolia valmiissa liuoksessa (250 IU / 2,5 ml).

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Sakkarooosi, histidiini, glysiini, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, polysorbaatti 80, väkevä etikkahappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

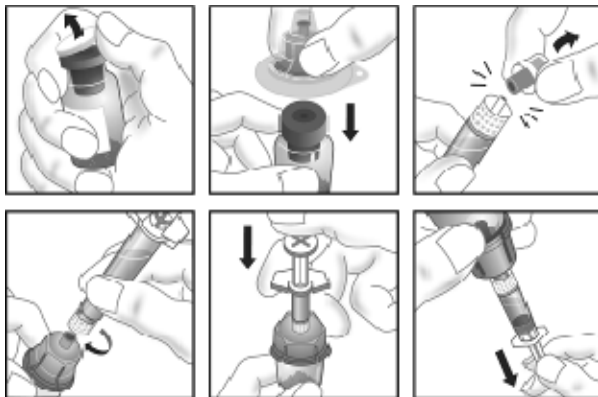
injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

1 injektiopullo, jossa kuiva-aine, 1 esitäytetty ruisku, jossa 2,5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä, 1 injektiopullon liitinosaa ja 1 injektiovälineistö.

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

**Laskimoon.** Vain kerta-annoksena annettavaksi.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**Käyttövalmiiksi saattaminen käyttäen injektiopullon liitinosaa. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.**



**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

EXP (6 kuukauden kuluttua, jos säilytetty alle 25 °C): .....

**Älä käytä tämän päivämäärän jälkeen.**

Voidaan säilyttää enintään 25 °C:n lämpötilassa korkeintaan 6 kuukauden ajan etikettiin merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän voimassaoloaikana. Kirjaa uusi viimeinen käyttöpäivämäärä ulkopakkaukseen.

**Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen:**

- Valmiste on käytettävä 3 tunnin kuluessa.
- Älä säilytä valmista liuosta kylmässä.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**Ennen käyttövalmiiksi saattamista:**

- Säilytä jääkaapissa.
- Ei saa jäätyä.
- Pidä injektiopullo ja esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN JA NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1324/001 - Jivi 250 IU

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Jivi 250

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:

SN:

NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**KUIVA-AINEPULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Jivi 250 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten  
**Pegyloitu rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII, jonka B-domeeni on poistettu**  
**(damoktokogi alfa pegoli)**  
**Laskimoon.**

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

250 IU (damoktokogi alfa pegoli).

**6. MUUTA**

Bayerin logo



## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### ULKOPAKKAUS

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jivi 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

**Pegyloitu rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII, jonka B-domeeni on poistettu (damoktokogi alfa pegoli)**

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jivi 500 IU sisältää 200 IU/ml damoktokogi alfa pegolia valmiissa liuoksessa (500 IU / 2,5 ml).

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Sakkarooosi, histidiini, glysiini, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, polysorbaatti 80, väkevä etikkahappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

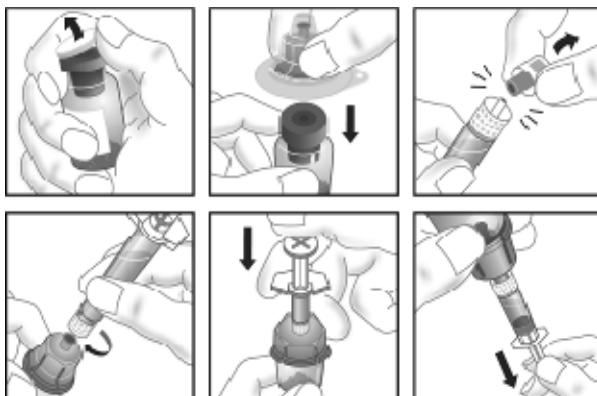
injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

1 injektiopullo, jossa kuiva-aine, 1 esitäytetty ruisku, jossa 2,5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä, 1 injektiopullon liitinosaa ja 1 injektiovälineistö.

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

**Laskimoon.** Vain kerta-annoksena annettavaksi.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**Käyttövalmiiksi saattaminen käyttäen injektiopullon liitinosaa. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.**



**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

EXP (6 kuukauden kuluttua, jos säilytetty alle 25 °C): .....

**Älä käytä tämän päivämäärän jälkeen.**

Voidaan säilyttää enintään 25 °C:n lämpötilassa korkeintaan 6 kuukauden ajan etikettiin merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän voimassaoloaikana. Kirjaa uusi viimeinen käyttöpäivämäärä ulkopakkaukseen.

**Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen:**

- Valmiste on käytettävä 3 tunnin kuluessa.
- Älä säilytä valmista liuosta kylmässä.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**Ennen käyttövalmiiksi saattamista:**

- Säilytä jääkaapissa.
- Ei saa jäätyä.
- Pidä injektiopullo ja esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN JA NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1324/002 - Jivi 500 IU

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Jivi 500

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:

SN:

NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
KUIVA-AINEPULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Jivi 500 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten

**Pegyloitu rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII, jonka B-domeeni on poistettu  
(damoktokogi alfa pegoli)  
Laskimoon.**

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

500 IU (damoktokogi alfa pegoli).

**6. MUUTA**

Bayerin logo

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### ULKOPAKKAUS

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jivi 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

**Pegyloitu rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII, jonka B-domeeni on poistettu (damoktokogi alfa pegoli)**

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jivi 1000 IU sisältää 400 IU/ml damoktokogi alfa pegolia valmiissa liuoksessa (1000 IU / 2,5 ml).

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Sakkarooosi, histidiini, glysiini, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, polysorbaatti 80, väkevä etikkahappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

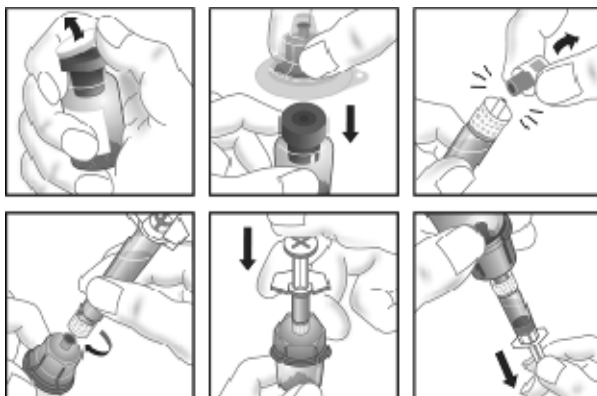
1 injektiopullo, jossa kuiva-aine, 1 esitäytetty ruisku, jossa 2,5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä, 1 injektiopullon liitinosaa ja 1 injektiovälineistö.

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

**Laskimoon.** Vain kerta-annoksena annettavaksi.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**Käyttövalmiiksi saattaminen käyttäen injektiopullon liitinosaa. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.**



**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

EXP (6 kuukauden kuluttua, jos säilytetty alle 25 °C): .....

**Älä käytä tämän päivämäärän jälkeen.**

Voidaan säilyttää enintään 25 °C:n lämpötilassa korkeintaan 6 kuukauden ajan etikettiin merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän voimassaoloaikana. Kirjaa uusi viimeinen käyttöpäivämäärä ulkopakkaukseen.

**Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen:**

- Valmiste on käytettävä 3 tunnin kuluessa.
- Älä säilytä valmista liuosta kylmässä.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**Ennen käyttövalmiiksi saattamista:**

- Säilytä jääkaapissa.
- Ei saa jäätyä.
- Pidä injektiopullo ja esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN JA NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1324/003 - Jivi 1000 IU

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Jivi 1000

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:

SN:

NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
KUIVA-AINEPULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Jivi 1000 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten

**Pegyloitu rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII, jonka B-domeeni on poistettu  
(damoktokogi alfa pegoli)  
Laskimoon.**

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

1000 IU (damoktokogi alfa pegoli).

**6. MUUTA**

Bayerin logo



## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### ULKOPAKKAUS

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jivi 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

**Pegyloitu rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII, jonka B-domeeni on poistettu (damoktokogi alfa pegoli)**

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jivi 2000 IU sisältää 800 IU/ml damoktokogi alfa pegolia valmiissa liuoksessa (2000 IU / 2,5 ml).

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Sakkarooosi, histidiini, glysiini, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, polysorbaatti 80, väkevä etikkahappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

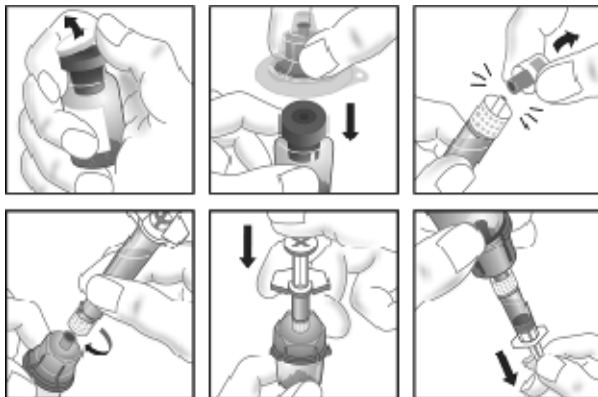
injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

1 injektiopullo, jossa kuiva-aine, 1 esitäytetty ruisku, jossa 2,5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä, 1 injektiopullon liitinosaa ja 1 injektiovälineistö.

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

**Laskimoon.** Vain kerta-annoksena annettavaksi.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**Käyttövalmiiksi saattaminen käyttäen injektiopullon liitinosaa. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.**



**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

EXP (6 kuukauden kuluttua, jos säilytetty alle 25 °C): .....

**Älä käytä tämän päivämäärän jälkeen.**

Voidaan säilyttää enintään 25 °C:n lämpötilassa korkeintaan 6 kuukauden ajan etikettiin merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän voimassaoloaikana. Kirjaa uusi viimeinen käyttöpäivämäärä ulkopakkaukseen.

**Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen:**

- Valmiste on käytettävä 3 tunnin kuluessa.
- Älä säilytä valmista liuosta kylmässä.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**Ennen käyttövalmiiksi saattamista:**

- Säilytä jääkaapissa.
- Ei saa jäätyä.
- Pidä injektiopullo ja esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN JA NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1324/004 - Jivi 2000 IU

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Jivi 2000

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
KUIVA-AINEPULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Jivi 2000 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten

**Pegyloitu rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII, jonka B-domeeni on poistettu  
(damoktokogi alfa pegoli)  
Laskimoon.**

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

2000 IU (damoktokogi alfa pegoli).

**6. MUUTA**

Bayerin logo

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### ULKOPAKKAUS

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jivi 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

**Pegyloitu rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII, jonka B-domeeni on poistettu (damoktokogi alfa pegoli)**

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jivi 3000 IU sisältää 1200 IU/ml damoktokogi alfa pegolia valmiissa liuoksessa (3000 IU / 2,5 ml).

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Sakkarooosi, histidiini, glysiini, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, polysorbaatti 80, väkevä etikkahappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

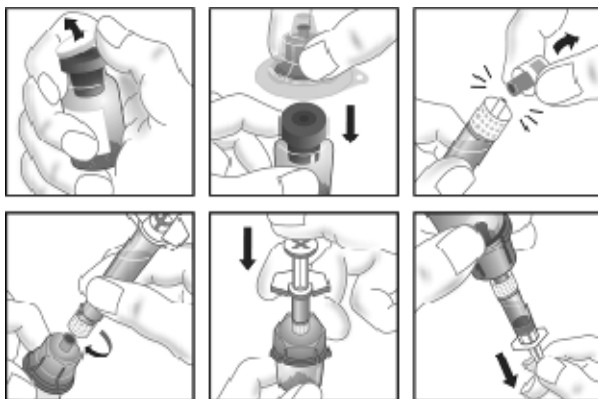
injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

1 injektiopullo, jossa kuiva-aine, 1 esitäytetty ruisku, jossa 2,5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä, 1 injektiopullon liitinosaa ja 1 injektiovälineistö.

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

**Laskimoon.** Vain kerta-annoksena annettavaksi.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**Käyttövalmiiksi saattaminen käyttäen injektiopullon liitinosaa. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.**



**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

EXP (6 kuukauden kuluttua, jos säilytetty alle 25 °C): .....

**Älä käytä tämän päivämäärän jälkeen.**

Voidaan säilyttää enintään 25 °C:n lämpötilassa korkeintaan 6 kuukauden ajan etikettiin merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän voimassaoloaikana. Kirjaa uusi viimeinen käyttöpäivämäärä ulkopakkaukseen.

**Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen:**

- Valmiste on käytettävä 3 tunnin kuluessa.
- Älä säilytä valmista liuosta kylmässä.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**Ennen käyttövalmiiksi saattamista:**

- Säilytä jääkaapissa.
- Ei saa jäätyä.
- Pidä injektiopullo ja esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN JA NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1324/005 - Jivi 3000 IU

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Jivi 3000

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**KUIVA-AINEPULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Jivi 3000 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten

**Pegyloitu rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII, jonka B-domeeni on poistettu**  
**(damoktokogi alfa pegoli)**

**Laskimoon.**

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

3000 IU (damoktokogi alfa pegoli).

**6. MUUTA**

Bayerin logo



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
ESITÄYTETTY RUISKU**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Injektionesteisiin käytettävä vesi

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

2,5 ml

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

**Jivi 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten**  
**Jivi 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten**  
**Jivi 1 000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten**  
**Jivi 2 000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten**  
**Jivi 3 000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten**

pegyloitu rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII, jonka B-domeeni on poistettu (damoktokogi alfa pegoli)

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

### Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Jivi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Jivi-valmistetta
3. Miten Jivi-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Jivi-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### 1. Mitä Jivi on ja mihin sitä käytetään

Jivi sisältää vaikuttavana aineena damoktokogi alfa pegolia. Se tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla siten, että valmistusprosessissa siihen ei lisätä ihmisestä tai eläimestä peräisin olevia komponentteja. Hyytymistekijä VIII on veressä luonnollisesti oleva proteiini, joka auttaa verta hyytymään. Damoktokogi alfa pegolin sisältämä proteiini on muunnettu (pegyloitu), jotta se vaikuttaisi elimistössä pitempään.

Jivi-valmistetta käytetään **verenvuodon hoitoon ja ehkäisyyn** aiemmin hoitoa saaneille, hemofilia A:ta (synnynnäinen hyytymistekijä VIII:n puute) sairastaville aikuisille ja vähintään 12 vuoden ikäisille nuorille. Sitä ei ole tarkoitettu käytettäväksi alle 12 vuoden ikäisille lapsille.

#### 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Jivi-valmistetta

**Älä käytä Jivi-valmistetta, jos olet**

- allerginen damoktokogi alfa pegolille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- allerginen hiiren tai hamsterin proteiineille.

## **Varoitukset ja varotoimet**

**Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos sinulla on tai sinulla ilmenee seuraavia:**

- ahdistava tunne rinnassa, verenpaineen lasku (ilmenee usein huimauksena noustaessa nopeasti ylös), kutiseva nokkosihottuma, hengityksen vinkuminen, pahoinvointi tai heikotus. Nämä voivat olla merkkejä harvinaisesta ja vakavasta **äkillisestä allergisesta reaktiosta** tälle lääkkeelle. **Lopeta valmisteen pistäminen** välittömästi ja hakeudu heti lääkärin hoitoon.
- verenvuoto, joka ei pysy hallinnassa tämän lääkkeen tavallisella annoksella. Keskustele lääkärin kanssa heti, jos tällaista vuotoa esiintyy. Sinulle on saattanut kehittyä vasta-aineita (eli estäjiä) hyytymistekijä VIII:aa vastaan tai vasta-aineita polyeteeniglykolia (PEG) vastaan. Vasta-aineet heikentävät Jivi-valmisteen tehoa verenvuodon ehkäisyssä ja hallinnassa. Lääkäri voi suorittaa kokeita asian selvittämiseksi ja sen varmistamiseksi, että elimistösi saa Jivi-annoksestasi riittävän määrän hyytymistekijä VIII:aa. Lääkäri voi tarvittaessa myös vaihtaa hoitosi takaisin edelliseen hyytymistekijä VIII -hoitoon.
- aiemmin kehittyneet hyytymistekijä VIII:n estäjät toiselle valmisteelle.
- sydänsairaus tai sinulla on sydänsairauden riski.
- keskuslaskimokatetri tätä lääkettä varten. Katetrin asetuspaikkaan liittyy komplikaatioiden vaara, joihin kuuluvat mm.:
  - paikalliset infektiot
  - bakteerien esiintyminen veressä
  - veritulppa kyseisessä verisuonessa.

## **Lapset**

Jivi-valmiste ei ole tarkoitettu alle 12-vuotiaden lasten käyttöön.

## **Muut lääkevalmisteet ja Jivi**

Jivi-valmisteen ei tiedetä vaikuttavan muihin lääkkeisiin, eikä muiden lääkkeiden tiedetä vaikuttavan siihen. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

## **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

## **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Jivi-valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

## **Jivi sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, joten sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten Jivi-valmistetta käytetään**

Jivi-hoidon aloittaa hemofilia A-potilaiden hoitoon perehtynyt lääkäri. Sopivan koulutuksen jälkeen potilas tai häntä hoitava henkilö voi pistää Jivi-valmisteen kotona. Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin tässä pakkausselosteessa on kuvattu ja kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Hyytymistekijä VIII:n annos mitataan kansainvälisinä yksikköinä (IU).

## **Verenvuodon hoitaminen**

Lääkäri laskee verenvuodon hoitamiseksi tarvitsemasi annoksen ja sen, kuinka usein se on annettava, riippuen monista tekijöistä, joita ovat mm.:

- painosi
- hemofilia A -sairautesi vaikeusaste
- missä verenvuoto on ja kuinka vakava se on
- onko sinulla hyytymistekijä VIII:n estäjiä ja mikä niiden määrä on
- tarvittava hyytymistekijä VIII:n taso.

## **Verenvuodon ehkäiseminen**

Lääkäri valitsee verenvuodon ehkäisemiseksi sopivan annoksen ja antotiheyden tarpeestasi riippuen:

- 45–60 IU/painokilo 5 vuorokauden välein tai
- 60 IU/painokilo 7 vuorokauden välein tai
- 30–40 IU/painokilo kaksi kertaa viikossa.

## **Laboratoriokokeet**

Laboratoriokokeiden suorittaminen määrävälein auttaa varmistamaan, että sinulla on aina riittävä hyytymistekijä VIII -taso. Erityisesti suurten leikkausten yhteydessä veren hyytymistä on seurattava tarkasti.

## **Hoidon kesto**

Yleensä hemofilian hoidossa Jivi-hoito on elinikäistä.

## **Miten Jivi-valmistetta annetaan**

Jivi injisoidaan laskimoon 2–5 minuutin aikana riippuen annettavasta kokonaismäärästä ja siten, ettei se tunnu epämukavalta. Suurin sallittu nopeus on 2,5 ml/minuutti. Jivi on käytettävä kolmen tunnin kuluessa valmistamisen jälkeen.

## **Miten Jivi valmistellaan pistämistä varten**

Käytä ainoastaan tämän lääkevalmisteen pakkauksessa olevia tarvikkeita (injektiopullon liitinosaa, liuotinta sisältävä esitäytetty ruisku ja injektiovälineistö). Ota yhteyttä lääkäriin, jos näitä välineitä ei voida käyttää. Jos jokin pakkauksen välineistä on avattu tai vaurioitunut, sitä ei saa käyttää.

Käyttövalmiiksi saatettu valmiste on **suodatettava injektiopullon liitinosan avulla ennen pistämistä** mahdollisten hiukkasten poistamiseksi liuoksesta.

Tätä lääkettä **ei** saa sekoittaa muihin injektioihin. Älä käytä liuoksia, jotka ovat sameita tai joissa on näkyviä hiukkasia. Noudata lääkäriltä saamiasi ja **tämän pakkausselosteen lopussa** olevia **käyttöohjeita**.

## **Jos käytät enemmän Jivi-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos näin käy, kerro lääkärille. Yliannostuksesta ei ole ilmoitettu ilmenevän oireita.

## **Jos unohdat käyttää Jivi-valmistetta**

Pistä välittömästi seuraava annoksesi ja jatka käyttöä säännöllisin väliajoin lääkärin ohjeiden mukaan. Älä käytä kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

## **Jos lopetat Jivi-valmisteen käytön**

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä, ennen kuin olet keskustellut asiasta lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Vakavimpia** haittavaikutuksia ovat **allergiset reaktiot** tai vakava allerginen reaktio. **Jos tällaisia reaktioita ilmenee, lopeta Jivi-valmisteen pistäminen välittömästi ja ota yhteyttä lääkäriin.**

Seuraavat oireet voivat olla varhainen ennusmerkki näistä reaktioista:

- puristava tunne rinnassa / yleinen huonon olon tunne
- pistoskohdan polte ja kirvely
- nokkosihottuma, punoitus
- verenpaineen lasku, mikä saattaa ilmetä pyörrytyksen tunteena seistessä
- huonovointisuus (pahoinvointi).

Potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet hyytymistekijä VIII -hoitoa (yli 150 hoitopäivää), voi melko harvoin (alle 1 potilaalla 100:sta) muodostua vasta-aineita (ks. kohta 2). Tässä tapauksessa lääke saattaa menettää tehoaan ja sinulla voi ilmetä itsepintaisesti jatkuvaa verenvuotoa. Jos näin käy, ota heti yhteys lääkäriin.

Seuraavia haittavaikutuksia saattaa esiintyä tätä lääkettä käytettäessä:

**Hyvin yleinen** (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä):

- päänsärky.

**Yleinen** (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- vatsakipu
- pahoinvointi, oksentelu
- kuume
- allergiset reaktiot (voi ilmetä esim. seuraavina: nokkosihottuma, yleistynyt nokkosihottuma, puristuksen tunne rintakehässä, hengityksen vinkuminen, hengenahdistus, matala verenpaine; ks. varhaiset oireet edeltä)
- paikalliset reaktiot pistoskohdassa, kuten esimerkiksi ihoalainen verenvuoto, voimakas kutina, turvotus, polttava tunne, ohimenevä punoitus
- huimaus
- nukahtamisvaikeudet
- yskä
- ihottuma, ihon punoitus.

**Melko harvinainen** (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta):

- makuaistin häiriö
- kasvojen punoitus
- kutina.

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

#### 5. Jivi-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**Älä** käytä tätä lääkettä etiketeissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.  
Pidä lääke alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Tätä lääkevalmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (korkeintaan 25 °C) enintään 6 kuukauden ajan silloin, kun sitä säilytetään ulkopakkauksessa. Jos säilytät lääkettä huoneenlämmössä, sen viimeinen käyttöpäivä on 6 kuukauden jakson lopussa, tai viimeisenä käyttöpäivänä, jos jälkimmäinen on aikaisemmin.

Kun lääke otetaan pois jääkaapista, uusi viimeinen käyttöpäivämäärä on kirjattava ulkopakkaukseen.

**Älä** säilytä liuosta kylmässä käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen. Käyttövalmiiksi saatettu liuos on käytettävä 3 tunnin sisällä

**Älä** käytä tätä lääkettä, jos huomaat liuoksessa hiukkasia tai se on sameaa.

Tämä lääke on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Käyttämätön liuos on hävitettävä.  
Lääkkeitä **ei tule** heittää viemäriin **eikä** hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista tai lääkäriltä. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Jivi sisältää

**Vaikuttava** aine on pegyloitu rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII, jonka B-domeeni on poistettu (damoktokogi alfa pegoli). Jokainen Jivi-injektiopullo sisältää nimellisesti 250, 500, 1 000, 2 000 tai 3 000 IU damoktokogi alfa pegolia.

**Muut** aineet ovat sakkaroosi, histidiini, glysiini, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti ja polysorbaatti 80, väkevä etikkahappo sekä injektionesteisiin käytettävä vesi.

### Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Jivi toimitetaan injektiokuiva-aineena ja liuottimena, liuosta varten. Kuiva-aine on valkoinen tai hieman kellertävä. Liuotin on kirkas neste. Sekoittamisen jälkeen liuos on kirkas.

Jokainen Jivi-pakkaus sisältää seuraavat:

- lasinen injektiopullo, jossa on kuiva-ainetta
- esitäytetty ruisku, jossa on liuotinta
- erillinen ruiskun mäntä
- injektiopullon liitinosa
- injektiovälineistö.

### Myyntiluvan haltija

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksa

### Valmistaja

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД

Тел.: +359 02 4247280

**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 ΑΒΕΕ

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 2999313

**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-(0)297-28 06 66

**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**

Bayer plc

Tel: +44-(0)118 206 3000

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi {MM/YYYY}.**

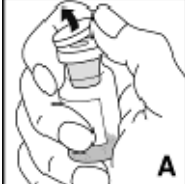
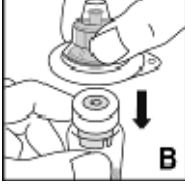
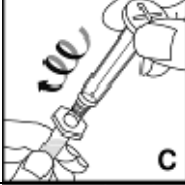
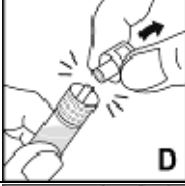
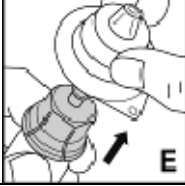
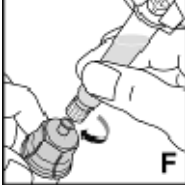
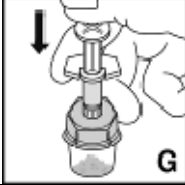
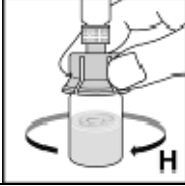
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla

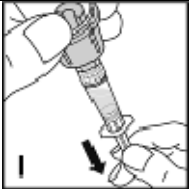
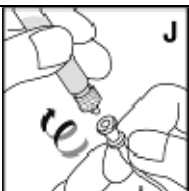
<http://www.ema.europa.eu>

**Tarkat ohjeet Jivi-valmisteen käyttövalmiiksi saattamiseen ja antamiseen**



Tarvitset alkoholipuhdistuslappuja, harsotaitoksia, laastareita ja kiristysiteen. Nämä tarvikkeet eivät sisälly Jivi-pakkaukseen.

1.	Pese kädet huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.	
2.	Lämmitä avaamaton injektiopullo ja ruisku käsissäsi miellyttävän lämpöiseksi (ei yli 37 °C).	
3.	Poista suojakorkki injektiopullosta (A). Pyyhi injektiopullon kumitulppa alkoholiin kostutetulla lapulla ja anna tulpan kuivua ennen käyttöä.	
4.	Aseta <b>kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo</b> tukevalle, liukumattomalle alustalle. Poista suojapaperi injektiopullon liitinosan muovisen kotelon päältä. <b>Älä poista</b> liitinosaa muovisesta kotelostaan. Pidä kiinni liitinosan kotelosta, aseta se injektiopullon päälle ja paina voimakkaasti alaspäin (B). Liitinosana napsahtaa injektiopullon korkin päälle. <b>Älä poista</b> liitinosan kotelo tässä vaiheessa.	
5.	Pidä liuotinta sisältävää esitäytettyä ruiskua pystyasennossa. Ota kiinni ruiskun männästä kuvan osoittamalla tavalla ja kiinnitä mäntä kiertämällä sitä tiukasti myötäpäivään, kiinni kierteelliseen tulppaan (C).	
6.	Pidä ruiskua sylinteristä ja irrota ruiskun korkki ruiskun kärjestä (D). Älä kosketa ruiskun kärkeä kädelläsi äläkä anna sen koskettaa mitään pintaa. Aseta ruisku syrjään myöhempää käyttöä varten.	
7.	Poista nyt liitinosan kotelo ja hävitä se (E).	
8.	Kiinnitä esitäytetty ruisku injektiopullon kierteelliseen liitinosaan kiertämällä myötäpäivään (F).	
9.	Injisoi liuotin painamalla mäntää hitaasti alas (G).	
10.	Pyörittele injektiopulloa varovasti kunnes kaikki jauhe on liuennut (H). Älä ravista injektiopulloa. Varmista, että kuiva-aine liukenee kokonaan. Tarkista ennen liuoksen antoa, ettei liuoksessa näy hiukkasia tai värimuutoksia. Älä käytä liuoksia, joissa on näkyviä hiukkasia tai jotka ovat sameita.	

<p>11. Pidä injektiopulloa ylösalaisin injektiopullon liitinosan ja ruiskun yläpuolella (<b>I</b>). Täytä ruisku vetämällä mäntä ulos hitaasti ja tasaisesti. Varmista, että injektiopullon koko sisältö on vedetty ruiskuun. Pidä ruiskua pystysuorassa ja paina mäntää, kunnes ruiskussa ei ole jäljellä enää yhtään ilmaa.</p>	
<p>12. Kiinnitä kiristysside käsivarteesi.</p>	
<p>13. Valitse injektio kohta ja puhdista iho.</p>	
<p>14. Pistä laskimoon ja kiinnitä injektio kanyyli laastarilla.</p>	
<p>15. Pidä injektiopullon liitinosaa paikallaan ja poista ruisku injektiopullon liitinosasta (liitinosan pitäisi pysyä kiinni injektiopullossa). Liitä ruisku injektio kanyyliin (<b>J</b>). Varmista, ettei ruiskuun pääse verta.</p>	
<p>16. Poista kiristysside.</p>	
<p>17. Injisoi liuos laskimoon 2–5 minuutin aikana tarkkaillen samalla neulan asentoa. Injektionopeuden on oltava sellainen, että tunnet olosi mukavaksi, mutta anto ei saa olla nopeampaa kuin 2,5 ml minuutissa.</p>	
<p>18. Jos tarvitaan lisäannos, käytä uutta ruiskua, joka on täytetty yllä olevien valmistusohjeiden mukaisesti valmistetulla liuksella.</p>	
<p>19. Jos lisäannosta ei tarvita, poista injektiovälineistö ja ruisku. Paina harsotaitosta injektio kohtaa vasten käsivarsi ojennettuna noin 2 minuutin ajan. Aseta lopulta pieni paineside injektio kohtaan ja tarvittaessa laastari.</p>	
<p>20. On suositeltavaa, että joka kerta kun käytät Jivi-valmistetta, kirjaat valmiste nimen ja eränumeron ylös.</p>	
<p>21. Lääkkeitä <b>ei tule</b> heittää viemäriin <b>eikä</b> hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista tai lääkäriltä. Näin menetellen suojelet luontoa.</p>	