

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jivi 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning  
Jivi 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning  
Jivi 1 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning  
Jivi 2 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning  
Jivi 3 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### Jivi 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Efter beredning i medföljande spädningsvätska innehåller en ml lösning ungefär 100 IE (250 IE/2,5 ml) av human koagulationsfaktor VIII, damoktokog alfa pegol.

### Jivi 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Efter beredning i medföljande spädningsvätska innehåller en ml lösning ungefär 200 IE (500 IE/2,5 ml) av human koagulationsfaktor VIII, damoktokog alfa pegol.

### Jivi 1 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Efter beredning i medföljande spädningsvätska innehåller en ml lösning ungefär 400 IE (1 000 IE/2,5 ml) av human koagulationsfaktor VIII, damoktokog alfa pegol.

### Jivi 2 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Efter beredning i medföljande spädningsvätska innehåller en ml lösning ungefär 800 IE (2 000 IE/2,5 ml) av human koagulationsfaktor VIII, damoktokog alfa pegol.

### Jivi 3 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Efter beredning i medföljande spädningsvätska innehåller en ml lösning ungefär 1 200 IE (3 000 IE/2,5 ml) av human koagulationsfaktor VIII, damoktokog alfa pegol

Styrkan internationell enhet (IE) beräknas med kromogen analys enligt den europeiska farmakopén. Den specifika aktiviteten för Jivi är cirka 10 000 IE/mg protein.

Den aktiva substansen, damoktokog alfa pegol, är en rekombinant platsspecifikt pegylerad (dvs. makrogolsammanlänkad) human koagulationsfaktor VIII med borttagen B-domän framställd i njurceller från babyhamster (BHK) med en förgrenad polyetylen glykol (PEG)-molekyl på 60 kDa (två 30 kDa PEG). Proteinets molekylmassa är cirka 234 kDa.

Jivi framställs utan att något protein från människa eller djur tillsätts under cellodlingsprocessen, reningen, pegyleringen eller den slutliga formuleringen.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulver: fast, vitt till gulaktigt.  
Spädningsvätska: klar lösning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling och profylax av blödning hos tidigare behandlade patienter  $\geq 12$  år med hemofili typ A (medfödd brist på faktor VIII).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska ske under medicinsk observation av läkare med erfarenhet av behandling av hemofili.

#### Behandlingsövervakning

Under behandlingens gång bör lämplig bestämning av faktor VIII-nivåer utföras för att bekräfta att adekvata FVIII-nivåer har uppnåtts. Enskilda patienter kan svara olika på faktor VIII och uppvisa olika halveringstider och utbyten. Dos som baseras på kroppsvikt kan behöva justeras hos överviktiga patienter. Vid större kirurgiska ingrepp är noggrann övervakning av substitutionsbehandlingen med hjälp av koagulationsanalys (faktor VIII-aktivitet i plasma) särskilt nödvändig.

Vid användning av *in vitro*-aktiverad partiell tromboplastin (aPTT)-baserad enstegskoagulationsanalys för bestämning av faktor VIII-aktivitet i patienters blodprov, kan resultat för faktor VIII-aktivitet i plasma påverkas signifikant av såväl typen av aPTT-reagens som av den referensstandard som används för analysen. Detta kan resultera i över- eller underskattning av faktor VIII-aktivitet. Det bör observeras att det kan förekomma signifikanta skillnader mellan analysresultat erhållna från specifika reagenser som används i den aPTT-baserade enstegskoagulationsanalysen och den kromogena analysen. Detta är av särskild vikt vid kontroll av Jivis faktor VIII aktivitet, vid byte av laboratorium och/eller reagenser som används i analysen. Detta gäller även modifierade långverkande faktor VIII-produkter.

Laboratorier som avser att mäta Jivi-aktiviteten ska kontrollera sina procedurer för noggrannhet. En fältstudie har påvisat att faktor VIII-aktiviteten i plasma kan beräknas korrekt antingen med en validerad kromogen analys eller med enstegskoagulationsanalys med hjälp av specifika reagenser. För Jivi kan vissa kiseldioxidbaserade enstegskoagulationsanalyser (t.ex. APTT-SP, STA-PTT) orsaka underskattning av Jivis faktor VIII-aktivitet i plasmaprover. Med vissa reagenser, t.ex. med kaolinbaserade aktivatorer, finns risk för överskattning.

Den kliniska effekten av faktor VIII är det viktigaste faktorn vid bedömning av behandlingens effekt. Det kan vara nödvändigt att justera den individuella doseringen på patientnivå för att uppnå tillfredsställande kliniska resultat. Om den beräknade dosen inte uppnår de förväntade faktor VIII-nivåerna eller om blödningen inte är kontrollerad efter administrering av den beräknande dosen bör man misstänka förekomst av cirkulerande faktor VIII-hämmare eller antikroppar mot polyetylenglykol (makrogol) hos patienten (se avsnitt 4.4).

#### Dosering

Doseringen och substitutionsbehandlingens längd beror på svårighetsgraden av faktor VIII-brist, blödningsställe och blödningens omfattning samt patientens kliniska tillstånd. Antalet enheter av faktor VIII som administreras uttrycks i internationella enheter (IE) som relaterar till gällande WHO-koncentratstandard för faktor VIII-produkter. Aktiviteten av faktor VIII i plasma uttrycks antingen i procent (i förhållande till normal human plasma) eller lämpligtvis i IE (i förhållande till en internationell standard för faktor VIII i plasma).

En IE av faktor VIII-aktivitet motsvarar mängden faktor VIII i en milliliter normal human plasma.

## Behandling vid behov

Beräkning av erforderlig dos av faktor VIII baseras på erfarenheten att en IE-faktor VIII per kg kroppsvikt höjer faktor VIII-aktiviteten i plasma med 1,5-2,5 % av normal aktivitet. Erforderlig dos av Jivi bestäms med användning av följande formel:

Erforderligt antal enheter = kroppsvikt (kg) × önskad ökning av faktor VIII (% eller IE/dl) x inverterat värde för observerat utbyte (dvs. 0,5 för utbyte på 2,0 %).

Mängden som ska administreras och frekvensen av administreringen ska alltid anpassas efter den kliniska effekten i det individuella fallet.

Vid nedan angivna blödningshändelser bör faktor VIII-aktiviteten inte falla under den givna aktivitetsnivån i plasma (i % av normal) i motsvarande period. Tabellen nedan kan användas som vägledning för dosering vid blödningsepisoder och kirurgiska ingrepp.

**Tabell 1: Vägledning för dosering vid blödningsepisoder och kirurgiska ingrepp hos ungdomar och vuxna**

Grad av blödning/Typ av kirurgiskt ingrepp	Erforderlig faktor VIII-nivå (%) (IE/dl)	Doseringsfrekvens (timmar)/Behandlingstid (dagar)
<u>Blödning</u>		
Tidig hemartros, muskelblödning eller oral blödning	20–40	Upprepa injektionen var 24:e till 48:e timme under minst en dag tills blödningsepisoden (indicerad av smärta) upphört eller läkning uppnåtts.
Mer omfattande hemartros, muskelblödning eller hematom	30–60	Upprepa injektionen var 24:e till 48:e timme i 3–4 dagar eller längre tills smärta och akut funktionsnedsättning har förbättrats.
<u>Livshotande blödning</u>	60–100	Upprepa injektionen var 8:e till 24:e timme tills det kritiska tillståndet har upphört.
<u>Kirurgi</u>		
Mindre ingrepp inklusive utdragning av tänder	30–60	Var 24:e timme under minst 1 dag tills läkning uppnåtts.
<u>Större ingrepp</u>	80–100 (pre- och postoperativt)	Upprepa injektionen var 12:e till 24:e timme tills adekvat läkning uppnåtts, fortsatt sedan behandlingen i ytterligare minst 7 dagar för att bibehålla faktor VIII-aktiviteten mellan 30 och 60 % (IE/dl).

## Profylax

Alla behandlingsbeslut för att identifiera lämpliga profylaktiska behandlingsregimer ska vägledas av klinisk bedömning baserad på individuella patientegenskaper och individuellt behandlingssvar.

För profylax är dosen 45-60 IE/kg var 5:e dag. Baserat på patientens kliniska egenskaper kan dosen även vara 60 IE/kg var 7:e dag eller 30-40 IE/kg två gånger i veckan (se avsnitt 5.1 och 5.2).

För överviktiga patienter ska den högsta dosen per injektion för profylax inte vara högre än cirka 6 000 IE.

### *Pediatrik population*

Jivi är inte indicerat till tidigare obehandlade patienter och patienter under 12 år.

### *Ungdomar*

Dosering vid behov/profylaktisk behandling är densamma hos ungdomar som hos vuxna patienter.

### *Äldre population*

Erfarenhet från patienter  $\geq 65$  år är begränsad.

### Administreringsätt

Jivi är avsett för intravenös användning.

Jivi ska injiceras intravenöst under 2 till 5 minuter beroende på den totala volymen. Administreringshastigheten bestäms med hänsyn till vad som känns bekvämt för patienten (maximal infusionshastighet: 2,5 ml/min).

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6 samt i bipacksedeln.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Känd allergi mot mus- eller hamsterproteiner.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska namnet och tillverkningsnumret på den administrerade produkten tydligt registreras.

### Överkänslighet

Allergiska reaktioner, t.ex. överkänslighetsreaktioner, kan förekomma med Jivi. Läkemedlet kan innehålla spår av mus- och hamsterproteiner. Överkänslighetsreaktioner kan också vara relaterade till antikroppar mot PEG (se avsnittet Immunsvar mot polyetylenglykol (PEG)). Om symtom på överkänslighet uppträder ska patienterna rådås att omedelbart avbryta användningen av läkemedlet och kontakta läkare. Patienterna ska informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner såsom nässelfeber, generaliserad urtikaria, tryck över bröstet, väsande andning, hypotoni och anafylaxi. Lämplig symptomatisk behandling mot överkänslighet ska sättas in. Vid anafylaxi eller chock ska aktuell medicinsk praxis sättas in.

### Inhibitorer

Utveckling av neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor VIII är en känd komplikation vid behandling av patienter med hemofili A. Dessa inhibitorer är vanligtvis IgG-immunoglobuliner riktade mot den prokoagulerande effekten för faktor VIII och kvantifieras i Bethesda-enheter (BE) per ml plasma med den modifierade Bethesdametoden (Nijmegen). Risken att utveckla inhibitorer är relaterad till sjukdomens allvarlighetsgrad samt exponering för faktor VIII där risken är störst inom de 50 första exponeringsdagarna, men fortsätter genom hela livet även om risken är mindre vanlig. I sällsynta fall kan inhibitorer utvecklas efter fler än 50 exponeringsdagar.

Hur kliniskt relevant utvecklingen av inhibitorer är beror på inhibitorns titer där låg titer utgör en lägre risk för otillräckligt kliniskt svar än hög titer.

I allmänhet bör alla patienter som behandlas med koagulationsfaktor VIII-produkter följas noggrant, med avseende på utveckling av inhibitorer, genom lämpliga kliniska observationer och laborietester.

Om förväntade faktor VIII-nivåer i plasma inte uppnås, eller om blödningarna inte kontrolleras trots adekvat dos, bör test för faktor VIII-inhibitorer utföras. Hos patienter med höga halter av inhibitorer är faktor VIII-behandlingen eventuellt inte effektiv och andra behandlingsalternativ bör därför övervägas. Behandling av sådana patienter ska ske under överinseende av läkare med erfarenhet av hemofili och faktor VIII-inhibitorer.

### Immunsvaret mot polyetylenglykol (PEG)

Ett kliniskt immunsvaret förknippat med antikroppar mot PEG, manifesterat som symtom på akut överkänslighet och/eller förlust av läkemedelseffekt, har främst observerats inom de första fyra exponeringsdagarna. Låga FVIII-nivåer efter injektion, i frånvaro av detekterbara FVIII-inhibitorer, tyder på att förlust av läkemedelseffekt sannolikt beror på antikroppar mot PEG. I dessa fall ska Jivi sättas ut och patienter byta till en tidigare effektiv FVIII-produkt.

En klart minskad risk för ett immunsvaret mot PEG observerades med ökande ålder. Denna effekt kan vara relaterad till en utvecklingsmässig förändring av immunitet och, även om det är svårt att definiera en klar åldersgräns för riskändringen, förekommer immunsvaret mot PEG huvudsakligen hos unga barn med hemofili.

Den potentiella risken med en överkänslighetsreaktion hos berörda patienter mot pegylerade proteiner är okända. Data visar att efter utsättning av Jivi hos berörda patienter minskade IgM-antikroppar mot PEG i titer och blev över tiden icke detekterbar. Ingen korsreaktivitet mellan IgM-antikroppar mot PEG och andra icke-modifierade FVIII-produkter observerades. Alla patienter kan med framgång behandlas med sina tidigare FVIII-produkter.

### Kardiovaskulära händelser

Hos patienter med befintliga kardiovaskulära riskfaktorer kan substitutionsbehandling med FVIII öka den kardiovaskulära risken.

### Kateterrelaterade komplikationer

Om en central venkateter (CVK) krävs ska risken för CVK-relaterade komplikationer i form av lokala infektioner, bakteriemi och trombos på kateterstället beaktas.

### Pediatrik population

Angivna varningar och försiktighetsåtgärder gäller både vuxna och ungdomar. Jivi är inte indicerat till patienter < 12 år eller till tidigare obehandlade patienter.

### Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktioner mellan produkter med human koagulationsfaktor VIII (rDNA) och andra läkemedel har rapporterats.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet och amning

Inga reproduktionsstudier på djur har utförts med faktor VIII. Då hemofili A är sällsynt förekommande hos kvinnor finns ingen tillgänglig erfarenhet från användning av faktor VIII under graviditet och amning. Därför ska faktor VIII användas under graviditet och amning endast då ett uttalat behov föreligger.

##### Fertilitet

I allmäntoxicitetsstudier på råttor och kanin med Jivi sågs inga behandlingsrelaterade effekter på manliga könsorgan (se avsnitt 5.3). Effekten på fertilitet hos människa är okänd.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Jivi har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Överkänslighet eller allergiska reaktioner (som kan inkludera angioödem, sveda och brännande känsla vid injektionsstället, frossa, blodvallningar, generaliserad urtikaria, huvudvärk, nässelfeber, hypotoni, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, tryck över bröstet, stickningar, kräkningar och väsande andning) har observerats och kan i vissa fall utvecklas till allvarlig anafylaxi (inklusive chock).

Neutraliserande antikroppar (inhibitorer) kan utvecklas hos patienter med hemofili A som behandlas med faktor VIII, inklusive Jivi (se avsnitt 5.1). Om sådana inhibitorer utvecklas visar sig detta som ett tillstånd med otillräckligt kliniskt svar. Om detta inträffar är rekommendationen att kontakta ett specialistcenter för hemofili.

De vanligast rapporterade biverkningarna i kliniska prövningar hos patienter som har behandlats tidigare var huvudvärk, hosta och pyrexia.

##### Biverkningar i tabellform

Säkerhetspopulationen utgjordes av totalt 221 patienter från tre pivotala fas I- och fas III-studier [PROTECT VIII]. Mediantid i studien för de 148 patienterna  $\geq 12$  år var 713 dagar. Det totala antalet exponeringsdagar (ED) var 18 432 i median 131 ED (intervall: 1 till 309) per patient. Mediantid i studie för pediatrika patienter  $< 12$  år var 237 dagar med totalt 3 219 ED och i median 53 ED (intervall 1-68) per patient.

Nedanstående tabell följer klassificering av organsystem enligt MedDRA-systemet (organsystem och föredragen term). Frekvenserna har utvärderats enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 2: Biverkningsfrekvens i kliniska studier**

MedDRA organsystem	Biverkningar	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	FVIII-inhibition	Mindre vanliga (PTP)*
Immunsystemet	Överkänslighet	Vanliga
Psykiska störningar	Insomni	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga
	Yrsel	Vanliga
	Dysgeusi	Mindre vanliga
Blodkärl	Blodvallningar	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta	Vanliga
Magtarmkanalen	Buksmärta, illamående, kräkningar	Vanliga
Hud och subkutan vävnad	Erytem***, utslag****	Vanliga
	Klåda	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner vid injektionsstället**, pyrexia	Vanliga

\* Frekvensen baseras på studier med alla FVIII-produkter, vilka inkluderade patienter med svår hemofili A. PTP = patienter som har behandlats tidigare

\*\* Inkluderar klåda vid injektionsstället, utslag vid injektionsstället och klåda vid punktionsstället

\*\*\* Inkluderar erytem och erythema multifforme

\*\*\*\* Inkluderar hudutslag och papulöst utslag

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Immunogenicitet*

Immunogenicitet utvärderades under kliniska prövningar med Jivi hos 159 (inklusive kirurgipatienter) tidigare behandlade ungdomar ( $\geq 12$  år) och vuxna diagnostiserade med svår hemofili A (FVIII:C  $< 1$  %) och  $\geq 150$  tidigare exponeringsdagar. Mediantid i studien var 713 dagar med i median 131 exponeringsdagar (intervall: 1 till 309 dagar).

#### *FVIII-inhibitorer*

Inga *de novo* eller bekräftade fall av inhibitor mot FVIII förekom. Ett enstaka obekräftat positivt resultat med en låg titer av FVIII-inhibitor (1,7 BU/ml) rapporterades hos en vuxen patient efter kirurgi.

#### *Anti-PEG-antikroppar*

Immunogenicitet mot PEG med utveckling av specifika IgM anti-PEG-antikroppar observerades hos en patient. Immunsvaret åtföljdes av en klinisk överkänslighetsreaktion efter fyra injektioner Jivi. Antikroppar mot PEG försvann när Jivi sattes ut.

#### *Pediatrik population*

I fullbordade kliniska studier med 73 pediatrika PTP  $< 12$  år (44 PTP  $< 6$  år, 29 PTP 6-  $< 12$  år) observerades biverkningar på grund av immunsvaret mot PEG hos barn under 6 års ålder. Hos 10 av 44 patienter (23 %) i åldersgruppen med barn under 6 år observerades en förlust av läkemedelseffekt på grund av neutraliserande anti-PEG-antikroppar under de första fyra exponeringsdagarna. Hos 3 av 44 patienter (7 %) kombinerades en förlust av läkemedelseffekt med överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.4). Inga utlösande eller förutsägande faktorer för immunsvaret mot PEG kunde identifieras.



## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det **nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#).

### **4.9 Överdoser**

Ett fall av överdos har rapporterats i kliniska prövningar. Inga biverkningar rapporterades.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: hemostatika: koagulationsfaktor VIII, ATC-kod: B02BD02.

#### Verkningsmekanism

Faktor VIII/von Willebrands faktor-komplexet består av två molekyler (faktor VIII och von Willebrands faktor) med olika fysiologiska funktioner. När faktor VIII infunderas i en patient med hemofili binds denna till patientens egen von Willebrands faktor. Aktiverad faktor VIII fungerar som co-faktor för aktiverad faktor IX vilket påskyndar omvandlingen av faktor X till aktiverad faktor X. Aktiverad faktor X omvandlar protrombin till trombin. Trombin i sin tur förändrar fibrinogen till fibrin och ett koagel kan bildas. Hemofili A är en könsbunden ärftlig koagulationsstörning orsakad av sänkta nivåer eller avsaknad av faktor VIII:C som ger blödningar i leder, muskler och inre organ, antingen spontant eller som ett resultat av oavsiktlig skada eller kirurgiskt ingrepp. Med substitutionsbehandling höjs plasmanivåerna av faktor VIII vilket möjliggör en tillfällig korrigerande av faktor VIII-bristen och därmed korrigerande av blödningstendenserna.

Damoktokog alfa pegol är en pegylerad form av rFVIII. Platsspecifik pegylering minskar clearance av faktor VIII vilket resulterar i en förlängd halveringstid medan normal funktion för rFVIII-molekylen med borttagen B-domän bibehålls (se avsnitt 5.2). Damoktokog alfa pegol innehåller inte von Willebrands faktor.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### *Kliniska studier*

Totalt 232 tidigare behandlade patienter med svår hemofili A har exponerats i det kliniska prövningsprogrammet som inkluderade en fas I-studie och två fas II/III-studier. Etthundrafemtio (159) patienter var  $\geq 12$  år.

**Fas II/III:** Farmakokinetik, säkerhet och effekt för Jivi för behandling vid behov och profylax med tre behandlingsregimer (två gånger i veckan 30-40 IE/kg, var 5:e dag 45-60 IE/kg och var 7:e dag 60 IE/kg) och hemostas under större kirurgiska ingrepp utvärderades i en multinationell, öppen, okontrollerad, delvis randomiserad studie som utfördes i enlighet med överenskommet pediatrikt prövningsprogram (paediatric investigation plan, PIP). En förlängningsstudie omfattade patienter som avslutat huvudstudien. Den primära effektvariabeln var årlig blödningsfrekvens (ABR).

Etthundratretiofyra manliga tidigare behandlade patienter fick minst en injektion Jivi inklusive 13 patienter i åldern 12 till 17 år för profylax (n = 114) eller behandling vid behov (n = 20) under en period på 36 veckor. Totalt 121 patienter fick behandling under förlängningsstudien med en mediantid på 464 dagar. Hemostas under 20 större kirurgiska ingrepp på 17 patienter utvärderades i kirurgidelen.

Fas III (pediatrisk): Farmakokinetik, säkerhet och effekt för Jivi för tre profylaktiska behandlingsregimer (två gånger i veckan, var 5:e och var 7:e dag) och behandling av genombrottsblödningar utvärderades i en multinationell, okontrollerad, öppen prövning med 73 pediatriska patienter (< 12 år) under en period på 50 exponeringsdagar i minst 6 månader. Denna studie har utförts i enlighet med överenskommet pediatriskt prövningsprogram (paediatric investigation plan, PIP). 61 patienter (83,6 %) fullbordade huvudstudien och 59 patienter fortsatte i den valfria förlängningsstudien.

#### *Profylaktisk behandling hos patienter $\geq$ 12 år*

Under huvudstudien fick patienter profylax 2x/vecka (n = 24) eller randomiserades till behandling var 5:e dag (n = 43) eller var 7:e dag (n = 43) eller vid behov (n = 20) med Jivi. 99 av 110 patienter (90 %) kvarstod på den tilldelade behandlingsregimen. 11 patienter i gruppen som fick behandling var 7:e dag ökade frekvensen. Mediandosen för alla profylaxregimer var 46,9 IE/kg/injektion. Medianvärdet (Q1; Q3) för ABR under profylax var 2,09 (0,0; 6,1) för alla blödningar och 0,0 (0,0; 4,2) för spontana blödningar jämfört med 23,4 (18; 37) totala blödningar i gruppen som fick behandling vid behov. 42/ av 110 i profylaxgruppen (38,2 %) upplevde inga blödningsepisoder.

Under förlängningsstudien fick 24 patienter behandling 2x/vecka, 37 patienter var 5:e dag, 29 patienter var 7:e dag och 17 patienter bytte behandlingsregim. Mediandosen för profylax var 47,7 IE/kg. Det totala medianvärdet (Q1; Q3) för total ABR var 1,17 (0,0; 4,3) och 0,6 (0,0; 3,2) för spontana blödningar i grupperna som fick kombinerad profylax och total ABR var 33,0 i gruppen som fick behandling vid behov.

Observera att ABR inte är jämförbar mellan olika faktorkoncentrat och mellan olika kliniska studier.

#### *Behandling av blödning*

Av de 702 blödningshändelserna behandlade med Jivi under huvudstudien behandlades 636 (90,6 %) med en eller två injektioner, därav 81,1 % med en injektion. Mediandosen (intervall) per injektion var 31,7 IE/kg (14; 62). Under förlängningsstudien behandlades 942 blödningar med Jivi och 92,3 % kontrollerades med en eller två injektioner, därav 83 % med en injektion. Mediandosen (intervall) var 37,3 (18; 66) IE/kg/injektion.

#### *Perioperativ behandling*

Totalt 20 större kirurgiska ingrepp utfördes och utvärderades på 17 patienter. Median totaldos för större kirurgiska ingrepp var 219 IE/kg (intervall: 50-1 500 IE/kg, inklusive en postoperativ period på upp till 3 veckor). Perioperativ hemostatisk effekt bedömdes som god eller utmärkt under alla större kirurgiska ingrepp.

Ytterligare 34 mindre ingrepp utfördes på 19 patienter. Hemostas bedömdes som god eller utmärkt i alla tillgängliga fall.

#### *Pediatrisk population < 12 års ålder*

Jivi är indicerat för patienter 12 år eller äldre (se avsnitt 4.2 för information om pediatrisk användning).

Totalt 73 tidigare behandlade pediatriska patienter (44 patienter < 6 år och 29 patienter –6 till < 12 år) fick profylaxbehandling två gånger i veckan, var 5:e dag eller var 7:e dag i fas III-studien. För 53 patienter som fullbordade studien var medianvärdet (Q1; Q3) för årlig blödningfrekvens 2,87 (1,1; 6,1) och spontan ABR var 0,0 (0,0; 2,6). För behandling av blödningar upphörde 84,4 % av blödningarna med en injektion och 91,9 % av blödningarna upphörde med en eller två injektioner. 11 patienter i åldersgruppen < 6 år lämnade studien på grund av ett immunsvaret mot PEG associerat med förlust av effekt och/eller överkänslighetsreaktion under de första fyra exponeringsdagarna.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Jivis farmakokinetik (PK) jämfördes med en faktor VIII standard i en crossover-studie i fas I. PK utvärderades även hos 22 patienter ( $\geq 12$  år) och hos 16 av dessa patienter efter 6 månader med profylaxbehandling i fas II/III-studien.

PK-data (baserat på analys med kromogent substrat) visade att Jivi har reducerat clearance (CL) vilket resulterar i en halveringstid som är 1,4 gånger längre och en dosnormaliserad AUC som är 1,4 gånger högre jämfört med faktor VIII-jämförelseprodukten. Dosproportionella öknings av AUC observerades mellan doserna 25 och 60 IE/kg vilket tyder på doslinjäritet mellan 25 IE/kg och 60 IE/kg.

I tabell 3 sammanfattas PK-parametrarna efter en engångsdos på 60 IE/kg från fas II/III-studien, i vilken PK utvärderades hos 22 patienter. Upprepade PK-mätningar påvisade inte några relevanta förändringar i PK-karakteristika efter långtidsbehandling.

**Tabell 3: Farmakokinetiska parametrar (geometriskt medelvärde (% CV) och aritmetiskt medelvärde ( $\pm$  SD)) för Jivi efter en 60 IE/kg engångsdos baserat på kromogen analys**

Parameter (enhet)	Jivi-patienter $\geq 12$ år N = 22
AUC (IE*tim/dl)	3 710 (33,8) 3 900 $\pm$ 1 280
AUC, norm (tim*kg/dl)	62,5 (33,7) 65,7 $\pm$ 21,4
C <sub>max</sub> (IE/dl)	163 (14,7) 164 $\pm$ 23,8
t <sub>1/2</sub> (tim)	17,1 (27,1) 17,6 $\pm$ 4,26
MRT <sub>iv</sub> (tim)	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/tim/kg)	0,0160 (33,7) 0,0168 $\pm$ 0,00553

AUC: area under kurvan; AUC, norm: dosnormaliserad AUC, C<sub>max</sub>: maximal läkemedelskoncentration, t<sub>1/2</sub>: halveringstid, MRT<sub>iv</sub>: mean residence time efter intravenös administrering, V<sub>ss</sub>: distributionsvolym vid steady state, CL: clearance

Inkrementellt utbyte fastställdes hos 131 patienter vid flera tidpunkter. Mediantiden (Q1; Q3) för utbyte var 2,6 (2,3; 3,0) med kromogen analys.

En populationsfarmakokinetisk modell utvecklades baserad på alla tillgängliga faktor VIII-mätningar (från tät PK-provtagning och alla utbytesprover) från början till slut i de tre kliniska studierna vilket medgav beräkning av PK-parametrar för patienter i de olika studierna. I tabell 4 nedan visas PK-parametrar baserat på den populationsfarmakokinetiska modellen.

**Tabell 4: PK-parametrar (geometriskt medelvärde [% CV]) baserat på populationsfarmakokinetisk modell med kromogen analys.**

PK-parameter (enhet)	12-< 18 år N = 12	≥ 18 år N = 133	Totalt (≥ 12 år) N = 145
AUC (IE*tim/dl)*	3 341 (34,2)	4 052 (31,1)	3 997 (31,6)
AUC <sub>norm</sub> (kg*tim/dl)	57,4 (32,6)	67,5 (30,6)	66,6 (31,0)
t <sub>1/2</sub> (tim)	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/tim/kg)	0,0174 (34,2)	0,0148 (31,1)	0,0150 (31,6)

\*AUC beräknad för en dos på 60 IE/kg

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Jivi utvärderades i farmakologiska studier med engångsdoser och upprepade doser samt i juvenila toxicitetsstudier på råtta och kanin. I en långsiktig, 6-månaders kronisk toxicitetsstudie sågs inga tecken på PEG-ackumulering eller andra effekter relaterade till administrering av Jivi. Dessutom utfördes 4-veckors toxicitetsstudier med PEG-delen av Jivi på två djurslag. Den PEG-länkade delen testades även i en standarduppsättning av *in vivo* och *in vitro* gentoxicitetsstudier och de indikerade inte på en potential för gentoxicitet. Dessa studier visade inte på några säkerhetsrisker för människa.

Studier med engångsdoser till råttor med radioaktivt märkt PEG-del visade att det inte fanns något tecken på retention eller irreversibel bindning av radioaktivitet i djurkroppen. Specifikt återfanns ingen reststrålning i hjärnan vilket tyder på att den radioaktivt märkta föreningen inte passerade blod-hjärnbarriären. I distributions- och utsöndringsstudier på råtta påvisades att Jivis 60 kDa PEG-del i hög grad distribueras till och elimineras från organ och vävnader och utsöndras i urin (68,4 % upp till dag 231 efter administrering) och i feces (13,8 % upp till dag 168 efter administrering).

Inga långtidsstudier på djur för att utvärdera karcinogen potential eller reproduktionsstudier för att fastställa reproduktionseffekter har utförts med Jivi.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Pulver

Sackaros

Histidin

Glycin

Natriumklorid

Kalciumkloriddihydrat

Polysorbat 80

Ättiksyra, isättika (för pH-justering)

#### Spädningsvätska

Vatten för injektionsvätskor

### 6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Använd endast komponenterna som medföljer förpackningen för beredning och injektion eftersom behandlingssvikt kan inträffa på grund av att faktor VIII kan adsorberas på insidan av viss injektionsutrustning.

### **6.3 Hållbarhet**

#### Oöppnad flaska

2 år.

#### Beredd lösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning efter beredning har visats i 3 timmar vid rumstemperatur. Kylförvara inte efter beredning.

Av mikrobiologiska skäl ska läkemedlet användas omedelbart efter beredning. Om det inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden under och före användning.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskorna och de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Under den totala hållbarhetstiden på 2 år kan läkemedlet (förvarat i ytterkartongen) förvaras vid högst 25 °C under en begränsad period på 6 månader. Slutdatumet för förvaringsperioden på 6 månader vid en temperatur på upp till 25 °C ska anges på kartongen. Detta datum får aldrig överskrida det utgångsdatum som är tryckt på ytterkartongen. I slutet av denna period ska läkemedlet inte sättas tillbaka i kylskåpet, utan ska användas eller kasseras.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Varje förpackning med Jivi innehåller:

- en injektionsflaska med pulver (10 ml injektionsflaska av genomskinligt typ 1-glas med grå propp av bromobutylgummi och aluminiumförsegling)
- en förfylld spruta med 2,5 ml spädningsvätska (cylinderspruta i genomskinligt typ 1-glas med grå propp av bromobutylgummi)
- en sprutkolv
- en adapter till injektionsflaska (med inbyggt filter)
- ett infusionsset.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Jivi är försedd med bipacksedel som innehåller detaljerade instruktioner för färdigställande och administrering.

Jivi-pulver ska endast beredas med den medföljande spädningsvätskan (2,5 ml vatten för injektionsvätskor) i den förfyllda sprutan och med användning av adaptern till injektionsflaska. Läkemedlet måste beredas för injektion under aseptiska förhållanden. Om förpackningen till någon av de medföljande komponenterna har öppnats eller skadats ska komponenten inte användas. Efter beredning är lösningen klar och färglös. Den ska därefter dras upp i sprutan. Parenterala läkemedel ska före administrering inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning.

Den färdigberedda lösningen måste filtreras före administrering så att eventuella partiklar i lösningen avlägsnas. Filtringen uppnås genom användning av adaptern till injektionsflaskan.

Jivi är endast avsett för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: DD/MMMM/YYYY

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT  
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE  
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH  
ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR  
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH  
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress på tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Bayer HealthCare LLC  
800 Dwight Way  
Berkeley,  
CA 94710  
USA

Namn och adress på tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Levkusen  
Tyskland

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.



- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

<b>Beskrivning</b>	<b>Förfalldatum</b>
<p>Säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PASS): För att undersöka de potentiella effekterna av PEG-ackumulering i hjärnans choroidplexus och andra vävnader/organ, ska innehavaren av godkännandet genomföra och lämna in resultaten av en icke-interventionell säkerhetsstudie enligt ett överenskommet protokoll efter godkännandet för försäljning.</p>	<p>Finalt studieprotokoll ska lämnas in inom 3 månader från CHMP:s yttrande.</p> <p>Slutlig studierapport ska lämnas in senast den 31 december 2028</p>

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jivi 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning  
**pegylerad rekombinant human koagulationsfaktor VIII med borttagen B-domän (damoktokog alfa pegol)**

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Jivi 250 IE innehåller 100 IE damoktokog alfa pegol per ml efter beredning (250 IE/2,5 ml)

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Sackaros, histidin, glycin, natriumklorid, kalciumkloriddihydrat, polysorbat 80, isättika och vatten för injektionsvätskor.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

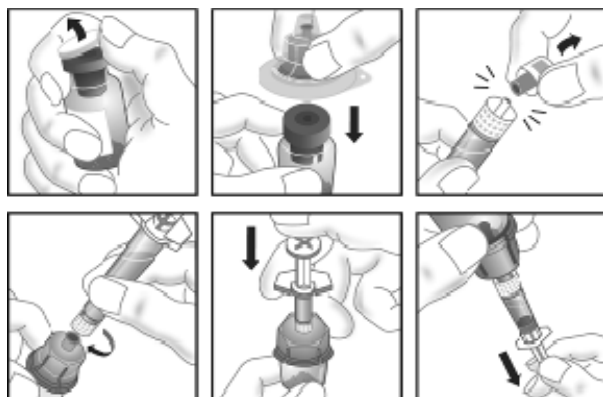
1 injektionsflaska med pulver, 1 förfylld spruta med 2,5 ml vatten för injektionsvätskor, 1 adapter till injektionsflaska och 1 infusionsset.

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

**För intravenös användning.** Endast för engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

**Läs bipacksedeln före beredning vid användning av adaptern till injektionsflaska.**



**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

EXP (slutet av 6-månadersperioden, vid förvaring vid högst 25 °C): .....

**Använd ej efter detta datum.**

Kan förvaras vid högst 25 °C i upp till 6 månader före det utgångsdatum som anges på etiketten. Anteckna det nya utgångsdatumet på kartongen.

**Efter beredning:**

- Läkemedlet måste användas inom 3 timmar.
- **Kylförvara inte den beredda lösningen.**

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**Före beredning:**

- **Förvaras i kylskåp.**
- Får ej frysas.
- Förvara injektionsflaskan och den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel ska kasseras.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/18/1324/001 – Jivi 250 IE

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Jivi 250

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**INJEKTIONSFLASKA MED PULVER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Jivi 250 IE pulver till injektionsvätska, lösning  
**pegylerad rekombinant human koagulationsfaktor VIII med borttagen B-domän (damoktokog alfa pegol)**  
**Intravenös användning.**

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

250 IE (damoktokog alfa pegol).

**6. ÖVRIGT**

Bayer-Logo

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jivi 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

**pegylerad rekombinant human koagulationsfaktor VIII med borttagen B-domän (damoktokog alfa pegol)**

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Jivi 500 IE innehåller 200 IE damoktokog alfa pegol per ml efter beredning (500 IE/2,5 ml)

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Sackaros, histidin, glycin, natriumklorid, kalciumkloriddihydrat, polysorbat 80, isättika och vatten för injektionsvätskor.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

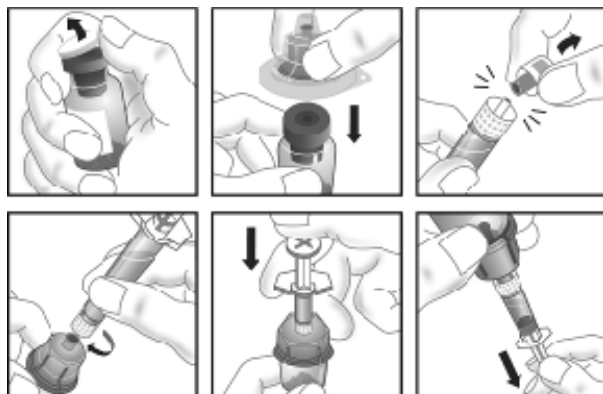
Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

1 injektionsflaska med pulver, 1 förfylld spruta med 2,5 ml vatten för injektionsvätskor, 1 adapter till injektionsflaska och 1 infusionsset.

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

**För intravenös användning.** Endast för engångsbruk.  
Läs bipacksedeln före användning.

**Läs bipacksedeln före beredning vid användning av adaptern till injektionsflaska.**





**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

EXP (slutet av 6-månadersperioden, vid förvaring vid högst 25 °C):.....

**Använd ej efter detta datum.**

Kan förvaras vid högst 25 °C i upp till 6 månader före det utgångsdatum som anges på etiketten. Anteckna det nya utgångsdatumet på kartongen.

**Efter beredning:**

- Läkemedlet måste användas inom 3 timmar.
- **Kylförvara inte den beredda lösningen.**

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**Före beredning:**

- **Förvaras i kylskåp.**
- Får ej frysas.
- Förvara injektionsflaskan och den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel ska kasseras.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/18/1324/002 – Jivi 500 IE

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Jivi 500

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**INJEKTIONSFLASKA MED PULVER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Jivi 500 IE pulver till injektionsvätska, lösning

**pegylerad rekombinant human koagulationsfaktor VIII med borttagen B-domän (damoktokog alfa pegol)**

**Intravenös användning.**

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

500 IE (damoktokog alfa pegol).

**6. ÖVRIGT**

Bayer-Logo

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jivi 1 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

**pegylerad rekombinant human koagulationsfaktor VIII med borttagen B-domän (damoktokog alfa pegol)**

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Jivi 1 000 IE innehåller 400 IE damoktokog alfa pegol per ml efter beredning (1 000 IE/2,5 ml)

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Sackaros, histidin, glycin, natriumklorid, kalciumkloriddihydrat, polysorbat 80, isättika och vatten för injektionsvätskor.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

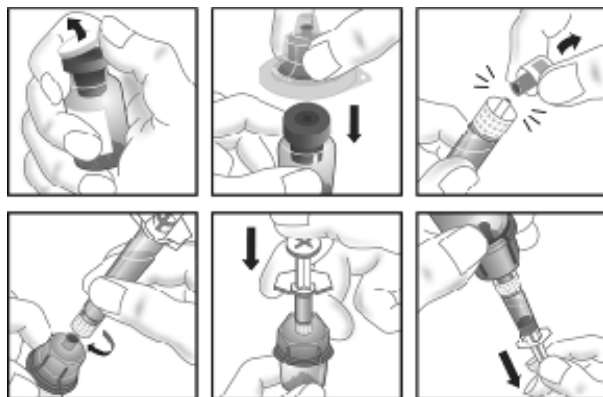
Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

1 injektionsflaska med pulver, 1 förfylld spruta med 2,5 ml vatten för injektionsvätskor, 1 adapter till injektionsflaska och 1 infusionsset.

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

**För intravenös användning.** Endast för engångsbruk.  
Läs bipacksedeln före användning.

**Läs bipacksedeln före beredning vid användning av adaptern till injektionsflaska.**



**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

EXP (slutet av 6-månadersperioden, vid förvaring vid högst 25 °C):.....

**Använd ej efter detta datum.**

Kan förvaras vid högst 25 °C i upp till 6 månader före det utgångsdatum som anges på etiketten. Anteckna det nya utgångsdatumet på kartongen.

**Efter beredning:**

- Läkemedlet måste användas inom 3 timmar.
- **Kylförvara inte den beredda lösningen.**

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**Före beredning:**

- **Förvaras i kylskåp.**
- Får ej frysas.
- Förvara injektionsflaskan och den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel ska kasseras.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/18/1324/003 – Jivi 1 000 IE

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Jivi 1 000

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**INJEKTIONSFLASKA MED PULVER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Jivi 1 000 IE pulver till injektionsvätska, lösning

**pegylerad rekombinant human koagulationsfaktor VIII med borttagen B-domän (damoktokog alfa pegol)**

**Intravenös användning.**

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

1 000 IE (damoktokog alfa pegol).

**6. ÖVRIGT**

Bayer-Logo

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jivi 2 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

**pegylerad rekombinant human koagulationsfaktor VIII med borttagen B-domän (damoktokog alfa pegol)**

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Jivi 2 000 IE innehåller 800 IE damoktokog alfa pegol per ml efter beredning (2 000 IE/2,5 ml)

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Sackaros, histidin, glycin, natriumklorid, kalciumkloriddihydrat, polysorbat 80, isättika och vatten för injektionsvätskor.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

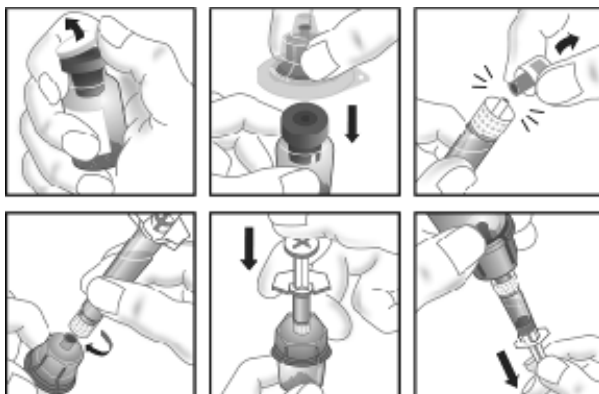
Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

1 injektionsflaska med pulver, 1 förfylld spruta med 2,5 ml vatten för injektionsvätskor, 1 adapter till injektionsflaska och 1 infusionsset.

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

**För intravenös användning.** Endast för engångsbruk.  
Läs bipacksedeln före användning.

**Läs bipacksedeln före beredning vid användning av adaptern till injektionsflaska.**





**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

EXP (slutet av 6-månadersperioden, vid förvaring vid högst 25 °C): .....

**Använd ej efter detta datum.**

Kan förvaras vid högst 25 °C i upp till 6 månader före det utgångsdatum som anges på etiketten. Anteckna det nya utgångsdatumet på kartongen.

**Efter beredning:**

- Läkemedlet måste användas inom 3 timmar.
- **Kylförvara inte den beredda lösningen.**

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**Före beredning:**

- **Förvaras i kylskåp.**
- Får ej frysas.
- Förvara injektionsflaskan och den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel ska kasseras.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/18/1324/004 – Jivi 2 000 IE

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Jivi 2 000

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**INJEKTIONSFLASKA MED PULVER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Jivi 2 000 IE pulver till injektionsvätska, lösning

**pegylerad rekombinant human koagulationsfaktor VIII med borttagen B-domän (damoktokog alfa pegol)**

**Intravenös användning.**

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

2 000 IE (damoktokog alfa pegol).

**6. ÖVRIGT**

Bayer-Logo

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jivi 3 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

**pegylerad rekombinant human koagulationsfaktor VIII med borttagen B-domän (damoktokog alfa pegol)**

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Jivi 3 000 IE innehåller 1 200 IE damoktokog alfa pegol per ml efter beredning (3 000 IE/2,5 ml)

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Sackaros, histidin, glycin, natriumklorid, kalciumkloriddihydrat, polysorbat 80, isättika och vatten för injektionsvätskor.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

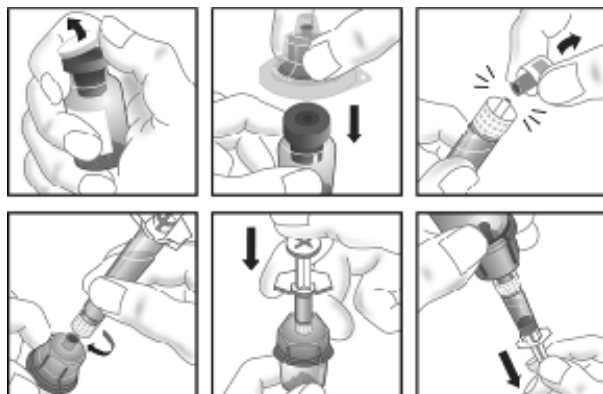
Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

1 injektionsflaska med pulver, 1 förfylld spruta med 2,5 ml vatten för injektionsvätskor, 1 adapter till injektionsflaska och 1 infusionsset.

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

**För intravenös användning.** Endast för engångsbruk.  
Läs bipacksedeln före användning.

**Läs bipacksedeln före beredning vid användning av adaptern till injektionsflaska.**



**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

EXP (slutet av 6-månadersperioden, vid förvaring vid högst 25 °C): .....

**Använd ej efter detta datum.**

Kan förvaras vid högst 25 °C i upp till 6 månader före det utgångsdatum som anges på etiketten. Anteckna det nya utgångsdatumet på kartongen.

**Efter beredning:**

- Läkemedlet måste användas inom 3 timmar.
- **Kylförvara inte den beredda lösningen.**

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**Före beredning:**

- **Förvaras i kylskåp.**
- Får ej frysas.
- Förvara injektionsflaskan och den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel ska kasseras.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/18/1324/005 – Jivi 3 000 IE

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Jivi 3 000

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD SOM INNEHÅLLER DEN UNIKA IDENTITETSBETECKNINGEN.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**INJEKTIONSFLASKA MED PULVER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Jivi 3 000 IE pulver till injektionsvätska, lösning  
**pegylerad rekombinant human koagulationsfaktor VIII med borttagen B-domän (damoktokog alfa pegol)**  
**Intravenös användning.**

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

3 000 IE (damoktokog alfa pegol).

**6. ÖVRIGT**

Bayer-Logo

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**FÖRFYLLED SPRUTA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Vatten för injektionsvätskor

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

2,5 ml

**6. ÖVRIGT**



## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till användaren

**Jivi 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning**  
**Jivi 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning**  
**Jivi 1 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning**  
**Jivi 2 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning**  
**Jivi 3 000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning**

pegylerad rekombinant human koagulationsfaktor VIII med borttagen B-domän  
(damoktokog alfa pegol)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Jivi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Jivi
3. Hur du använder Jivi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Jivi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad Jivi är och vad det används för**

Jivi innehåller den aktiva substansen damoktokog alfa pegol. Det framställs med rekombinant DNA-teknik utan tillsats av några komponenter från människa eller djur i tillverkningsprocessen. Faktor VIII är ett protein som finns naturligt i blodet och som hjälper det att koagulera. Proteinets i damoktokog alfa pegol har modifierats (pegylerats) för att förlänga dess effekt i kroppen.

Jivi används för att **behandla och förebygga blödning** hos tidigare behandlade vuxna och ungdomar från 12 år med hemofili A (medfödd brist på faktor VIII). Det ska inte användas till barn under 12 års ålder.

### **2. Vad du behöver veta innan du använder Jivi**

**Använd inte Jivi:**

- om du är allergisk mot damoktokog alfa pegol eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är allergisk mot proteiner från mus eller hamster.

## Varningar och försiktighet

### Tala med läkare eller apotekspersonal om:

- du har tryck över bröstet, blodtrycksfall (visar sig ofta som yrselkänsla när du reser dig snabbt), kliande nässelutslag, väsande andning, illamående eller svimningskänsla. Detta kan vara tecken på en sällsynt och allvarlig **plötslig allergisk reaktion** mot detta läkemedel. **Avbryt omedelbart injektionen av läkemedlet** och uppsök genast läkarvård om detta inträffar.
- din blödning inte kan kontrolleras med hjälp av din vanliga dos av detta läkemedel. Tala omedelbart med läkare om detta inträffar. Du kan ha utvecklat antikroppar mot faktor VIII (inhibitorer) eller antikroppar mot polyetylenglykol (PEG). Detta gör att Jivi förhindrar och kontrollerar blödningar mindre effektivt. Läkaren kan utföra tester för att bekräfta detta och försäkra sig om att tillräckliga faktor VIII-nivåer uppnås med din Jivi-dos. Läkaren kan låta dig byta tillbaka till din tidigare faktor VIII-behandling vid behov.
- du tidigare har utvecklat faktor VIII-inhibitorer vid användning av något annat läkemedel.
- du har hjärtsjukdom eller du löper risk att få hjärtsjukdom.
- du behöver använda en central venkateter för detta läkemedel. Du kan löpa risk att drabbas av kateterrelaterade komplikationer där katetern införs i form av:
  - lokala infektioner
  - bakterier i blodet
  - bildning av en blodpropp i blodkärlet.

## Barn

Jivi ska inte användas till barn under 12 års ålder.

## Andra läkemedel och Jivi

Jivis förmåga att påverka eller påverkas av andra läkemedel är inte känd. Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

## Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

## Körförmåga och användning av maskiner

Jivi har ingen effekt på förmågan att köra fordon eller använda maskiner.

## Jivi innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos och betraktas därför som näst intill "natriumfritt".

## 3. Hur du använder Jivi

Behandling med Jivi påbörjas av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med hemofili A. Efter lämplig utbildning kan patienter eller vårdgivare ge Jivi i hemmet.

Använd alltid detta läkemedel enligt beskrivningen i denna bipacksedel eller enligt anvisningar från läkare eller apotekspersonal. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Dosen av faktor VIII-enheter mäts i internationella enheter (IE).

## Behandling av blödning

För att behandla blödning beräknar och anpassar läkaren dosen och hur ofta den ska ges utifrån faktorer såsom:

- din vikt
- allvarlighetsgraden av hemofili A
- var det blöder och hur allvarlig blödningen är
- om du har inhibitorer och hur hög nivån är
- den faktor VIII-nivå som krävs.

### **Förebyggande av blödning**

För att förebygga blödning väljer läkaren en lämplig dos och hur ofta den ska ges utifrån dina behov:

- 45-60 IE per kg kroppsvikt var 5:e dag eller
- 60 IE per kg kroppsvikt var 7:e dag eller
- 30-40 IE per kg kroppsvikt två gånger i veckan.

### **Laborrietester**

Laborrietester vid lämpliga intervall hjälper till att säkerställa att du har tillräcklig faktor VIII-nivå. I synnerhet vid stora kirurgiska ingrepp måste blodets koagulationsförmåga övervakas nog.

### **Behandlingslängd**

Oftast är behandling med Jivi mot hemofili en livslång behandling.

### **Hur Jivi används**

Jivi är endast avsett för injektion i en ven (2 till 5 minuter) beroende på den totala volymen och med hänsyn till vad som känns bekvämt för dig. Maximal hastighet är 2,5 ml per minut. Jivi bör användas inom 3 timmar efter beredning.

### **Hur Jivi förbereds för injektion**

Använd endast komponenterna (injektionsflaska, förfylld spruta innehållande spädningsvätska och infusionsset) som följer med varje förpackning med detta läkemedel. Kontakta läkare om dessa komponenter inte kan användas. Använd inte om någon av de medföljande komponenterna i förpackningen har öppnats eller skadats.

Det färdigberedda läkemedlet måste **filtreras med hjälp av adaptern till injektionsflaskan** så att eventuella partiklar i lösningen avlägsnas.

Detta läkemedel får inte blandas med andra injektioner. Använd inte lösningar som är grumliga eller innehåller synliga partiklar. Följ noga läkarens **bruksanvisning** och bruksanvisningen **i slutet av denna bipacksedel**.

### **Om du har använt för stor mängd av Jivi**

Tala med läkare om detta inträffar. Inga symtom på överdos har rapporterats.

### **Om du har glömt att använda Jivi**

Injicera nästa dos omedelbart och fortsätt med regelbundna intervall enligt läkarens föreskrift. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

### **Om du slutar att använda Jivi**

Sluta inte använda Jivi utan att rådfråga läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De **allvarligaste** biverkningarna är **allergiska reaktioner** eller allvarlig allergisk reaktion. **Avbryt injektionen av Jivi omedelbart och kontakta genast läkare om sådana reaktioner inträffar.**

Följande symtom kan vara en tidig varning för dessa reaktioner:

- tryck över bröstet/allmän sjukdomskänsla
- sveda och brännande känsla vid injektionsstället
- nässelutslag, blodvallning
- blodtrycksfall som kan få dig att känna dig svimfärdig när du står upp

- illamående.

Hos patienter som tidigare behandlats med faktor VIII (mer än 150 dagars behandling) kan i mindre vanliga fall (hos färre än 1 av 100 patienter) inhibitorantikroppar bildas (se avsnitt 2). Om detta inträffar kan ditt läkemedel sluta att fungera på rätt sätt och du kan uppleva ihållande blödning. Om detta händer ska du omedelbart kontakta läkare.

Följande biverkningar kan förekomma med detta läkemedel:

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- huvudvärk

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- magsmärter
- illamående, kräkningar
- feber
- allergiska reaktioner (kan visa sig som nässelfeber, spridda nässelutslag, tryck över bröstet, väsande andning, andfåddhet, lågt blodtryck, för tidiga symtom, se ovan)
- lokal reaktion vid injektionsstället, t.ex. blödning under huden, intensiv klåda, svullnad, brännande känsla, övergående hudrodnad
- yrsel
- svårigheter att somna
- hosta
- utslag, hudrodnad

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- smakförändringar
- blodvallning
- klåda

### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet

## 5. Hur Jivi ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

**Används före** utgångsdatum (EXP) som anges på etiketterna och kartongerna. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Detta läkemedel kan förvaras vid rumstemperatur (upp till 25 °C) i upp till 6 månader om det förvaras i ytterkartongen. Om det förvaras i rumstemperatur ska det användas inom 6 månader eller före utgångsdatumet om detta infaller tidigare.

Det nya utgångsdatumet ska anges på ytterkartongen när läkemedlet tas ut ur kylskåpet.

Kylförvara **inte** lösningen efter beredning. Den färdigberedda lösningen måste användas inom 3 timmar.

Använd **inte** om lösningen innehåller partiklar eller är grumlig.

Läkemedlet är endast avsett för engångsbruk. Ej använt läkemedel ska kasseras. Läkemedel ska **inte** kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen eller läkaren hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

Den **aktiva** substansen är pegylerad rekombinant human koagulationsfaktor VIII med borttagen B-domän (damoktokog alfa pegol). Varje injektionsflaska med Jivi innehåller nominellt 250 eller 500 eller 1 000 eller 2 000 eller 3 000 IE damoktokog alfa pegol.

**Övriga** innehållsämnen är sackaros, histidin, glycin, natriumklorid, kalciumkloriddihydrat, polysorbat 80, isättika och vatten för injektionsvätskor.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Jivi tillhandahålls som pulver och vätska till injektionsvätska, lösning. Pulvret är torrt och vitt till gulaktigt. Spädningsvätskan är en klar vätska. Det färdigberedda läkemedlet är en klar lösning.

Varje förpackning med Jivi innehåller

- en injektionsflaska av glas med pulver
- en förfylld spruta med spädningsvätska
- en separat sprutkolv
- en adapter till injektionsflaska
- ett infusionsset

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

### **Tillverkare**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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**

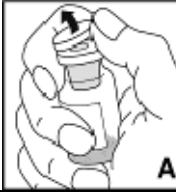
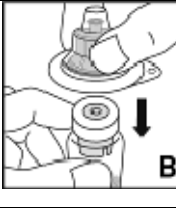
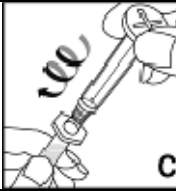

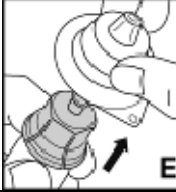
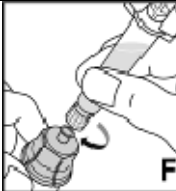
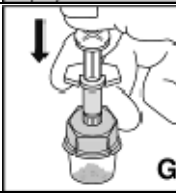
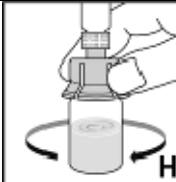
Bayer plc  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**Denna bipacksedel ändrades senast.**

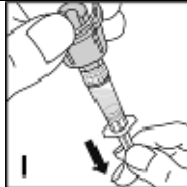
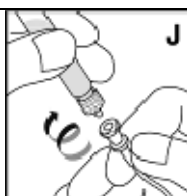
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
**Detaljerade instruktioner för beredning och administrering av Jivi**

Du kommer att behöva alkoholtorkar, kompresser, plåster och stasband. Dessa föremål ingår inte i förpackningen med Jivi.

1.	Tvätta händerna noggrant med tvål och varmt vatten.	
2.	Håll en öppnad injektionsflaska och en spruta mellan händerna och värm till en behaglig temperatur (överskrid inte 37 °C).	
3.	Ta av skyddslocket från injektionsflaskan (A). Torka gummiproppen på injektionsflaskan med en alkoholtork och låt proppen torka före användning.	
4.	Placera <b>injektionsflaskan med pulver</b> på en fast, halkfri yta. Dra bort skyddspappret från adapters plasthylsa. <b>Ta inte ut</b> adaptern från plasthylsan. Håll i adapters hylsa, placera den över injektionsflaskan med läkemedel och tryck ned med en bestämd rörelse (B). Adaptern snäpper fast på injektionsflaskans lock. <b>Ta inte bort</b> adapters hylsa än.	
5.	Håll den förfyllda sprutan med spädningsvätska upprätt. Fatta kolvstången så som visas på bilden och anslut kolven genom att med en bestämd rörelse vrida på den medurs i den gängade proppen (C).	
6.	Håll sprutan med ett grepp om cylindern och bryt av sprutans lock från spetsen (D). Vidrör inte sprutans spets med handen eller någon annan yta. Lägg undan sprutan tills den ska användas.	
7.	Ta bort adapters hylsa och kasta den (E).	
8.	Anslut den förfyllda sprutan till den gängade adaptern för injektionsflaskor genom att vrida medurs (F).	
9.	Överför spädningsvätskan genom att långsamt trycka ned sprutans kolv (G).	
10.	Snurra injektionsflaskan försiktigt tills allt pulver är upplöst (H). Skaka inte injektionsflaskan. Se till att allt pulver är helt upplöst. Kontrollera att det inte finns några partiklar eller missfärgning innan du använder lösningen. Använd inte lösningar med synliga partiklar eller lösningar som är grumliga.	



<p>11. Håll injektionsflaskan i änden ovanför adaptern och sprutan (<b>I</b>). Fyll sprutan genom att dra ut kolven långsamt och i jämn takt. Se till att hela innehållet i injektionsflaskan förs över till sprutan. Håll sprutan upprätt och tryck in kolven tills det inte finns någon luft kvar i sprutan.</p>	
<p>12. Sätt ett stasband på armen.</p>	
<p>13. Bestäm injektionsställe och rengör huden.</p>	
<p>14. Punktera venen och fixera infusionssetet med ett plåster.</p>	
<p>15. Håll adaptern på plats och ta bort sprutan från adaptern (adaptern ska sitta kvar på injektionsflaskan). Anslut sprutan till infusionssetet (<b>J</b>). Var noga med att inget blod kommer in i sprutan.</p>	
<p>16. Ta bort stasbandet.</p>	
<p>17. Injicera lösningen i en ven (2 till 5 minuter) och kontrollera samtidigt nålens läge. Injektionshastigheten ska anpassas till vad som känns behagligt för dig men den ska inte vara högre än 2,5 ml per minut.</p>	
<p>18. Om ytterligare en dos behövs, använd en ny spruta med läkemedel som du har förberett enligt beskrivningen ovan.</p>	
<p>19. Om ingen ytterligare dos behövs, avlägsna infusionssetet och sprutan. Håll en kompress hårt över injektionsstället på den utsträckta armen i cirka 2 minuter. Slutligen, fäst en liten kompress på injektionsstället och avgör om ett plåster behövs.</p>	
<p>20. Det är rekommenderat att anteckna läkemedlets namn och tillverkningsnummer varje gång du använder Jivi.</p>	
<p>21. Läkemedel ska <b>inte</b> kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen eller läkaren hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.</p>	