

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cablivi 10 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone su milteliais yra 10 mg kaplacizumabo*.
Kiekviename tirpikliu užpildytame švirkšte yra 1 ml injekcinio vandens.

* Kaplacizumabas yra humanizuotas divalentis nanokūnas gaminamas iš *Escherichia coli* rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Balti liofilizuoti milteliai.
Tirpiklis yra skaidrus bespalvis skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Cablivi skirtas gydyti suaugusiesiems, patiriantiems įgytosios trombinės trombocitopeninės purpuros (iTTP) epizodą kartu su plazmos pakeitimu ir imunosupresija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Cablivi turėtų pradėti ir prižiūrėti gydytojai, turintys trombinėmis mikroangiopatijomis sergančių pacientų priežiūros patirties.

Dozavimas

Pirmoji dozė

10 mg kaplacizumabo injekcija į veną prieš plazmos pakeitimą.

Paskesnės dozės

Kasdienis 10 mg kaplacizumabo vartojimas po oda po kiekvieno plazmos pakeitimo visą kasdinių plazmos pakeitimų kurso laiką, o jį pabaigus – kasdienės 10 mg kaplacizumabo injekcijos po oda 30 dienų laikotarpiu.

Jeigu šiam laikotarpiui praėjus yra nepagydytos imunologinės ligos įrodymų, rekomenduojama optimizuoti imuniteto slopinimo režimą ir toliau kasdien po oda vartoti 10 mg kaplacizumabo tol, kol neliks pagrindinės imunologinės ligos požymių (pvz., nuolat išsilaiko normalus ADAMTS13 aktyvumo lygis).

Klinikinio išvystymo programos metu kaplacizumabas buvo vartotas kasdien ne ilgiau kaip 65 dienas. Apie pakartotinį gydymą kaplacizumabu duomenų nėra.

Praleista dozė

Jeigu Cablivi dozė praleidžiama, ją galima suvartoti per 12 valandų. Jeigu po paskutinės dozės vartojimo laiko praėjo daugiau kaip 12 valandų, praleistos dozės vartoti NEGALIMA ir kita dozė vartojama pagal įprastą tvarkaraštį.

Ypatingos populiacijos

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, specialios priemonės nurodytos 4.4 skyriuje.

Senyviems pacientams

Nors kaplacizumabo vartojimo senyviems pacientams patirties turima nedaug, nėra įrodymų, kad reiktų koreguoti dozę arba imtis specialių atsargumo priemonių (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Kaplacizumabo saugumas ir veiksmingumas vaikų populiacijai nenustatyti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Pirmoji Cablivi dozė turi būti vartojama kaip injekcija į veną. Paskesnės dozės vartojamos kaip poodinė injekcija pilvo srityje.

Negalima vaistinio preparato leisti srityje aplink bambą ir negalima leisti vėlesnių injekcijų į tą patį pilvo srities ketvirtį.

Pacientai ar globėjai gali leisti vaistinį preparatą tinkamai išmoke, kaip atlikti poodinę injekciją.

Nurodymai, kaip Cablivi skiesti prieš vartojant, pateikti 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujavimas

Aktyvus kliniškai reikšmingas kraujavimas

Jeigu esama aktyvaus kliniškai reikšmingo kraujavimo, gydymą Cablivi reikia nutraukti. Jeigu reikia, kraujavimui sustabdyti galima apsvarstyti von Vilebrando (*von Willebrand*) faktoriaus koncentrato vartojimą. Pratęsti Cablivi vartojimą reikia tik rekomenduojant gydytojui, turinčiam trombinės mikroangiopatijos valdymo patirties.

Padidėjusi kraujavimo rizika

Kai kartu vartojami geriamieji antikoaguliantai arba didelės heparino dozės

Norint pradėti arba tęsti gydymą geriamaisiais antikoaguliantais arba didelėmis heparino dozėmis, dėl galimos padidėjusios kraujavimo rizikos būtina atlikti naudos ir rizikos įvertinimą ir atidžiai kliniškai stebėti.

Kai kartu vartojama antitrombocitinių preparatų ir (arba) mažos molekulinės masės heparino (MMMH)

Nors klinikinių tyrimų metu padidėjusios kraujavimo rizikos nepastebėta, norint kartu gydyti antitrombocitininiais preparatais ir (arba) MMMH, būtina atlikti naudos ir rizikos įvertinimą ir atidžiai kliniškai stebėti.

Koaguliopatija sergantys pacientai

Dėl galimos padidėjusio kraujavimo rizikos, koaguliopatija (pvz., hemofilija, kitais krešėjimo faktoriaus trūkumo sutrikimais) sergantiems pacientams vartojant Cablivi juos reikia atidžiai kliniškai stebėti.

Pacientai, kuriems atliekama chirurginė operacija

Jeigu pacientui numatyta atlikti planinę chirurginę operaciją arba odontologinę procedūrą, jis turi informuoti gydytoją arba odontologą, kad vartoja Cablivi, o gydymą reikia nutraukti bent prieš 7 dienas iki planuojamos intervencijos. Pacientas taip pat turi informuoti gydytoją apie planuojamą procedūrą.

Jeigu reikia skubios chirurginės operacijos, kraujavimui sustabdyti galima apsvarstyti von Vilebrando faktoriaus koncentrato vartojimą.

Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas

Oficialių kaplacizumabo tyrimų su pacientais, kuriems yra sunkus ūminis arba lėtinis kepenų funkcijos sutrikimas, atlikta nebuvo ir nėra duomenų apie kaplacizumabo vartojimą šioje populiacijoje. Cablivi vartojant šioje populiacijoje būtina atlikti naudos ir rizikos įvertinimą ir atidžiai kliniškai stebėti.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų, vertinančių kaplacizumabo vartojimą su geriamaisiais antikoaguliantais (pvz., vitamino K antagonistais, tiesioginiais geriamaisiais antikoaguliantais [TGAK], pvz., trombino inhibitoriais arba Xa faktoriaus inhibitoriais) arba heparinu didelėmis dozėmis (žr. 4.4 skyrių „*Kai kartu vartojami geriamieji antikoaguliantai arba didelės heparino dozės*“) atlikta nebuvo.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie kaplacizumabo vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su jūrų kiaulytėmis neparodė jokio kaplacizumabo poveikio veislinėms patelėms ar vaisiams (žr. 5.3 skyrių).

Laikantis atsargumo, geriausia vengti vartoti Cablivi nėštumo metu.

Žindymas

Duomenų apie kaplacizumabo vartojimą žindančioms moterims nėra. Nežinoma, ar kaplacizumabas išskiria su žmogaus pienu. Pavojaus vaikui atmesti negalima.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo.

Vaisingumas

Kaplacizumabo poveikis žmonių vaisingumui nežinomas. Toksikologijos tyrimuose su gyvūnais nebuvo stebėta jokio kaplacizumabo poveikio patinų ir patelių vaisingumo parametrų (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Cablivi gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos klinikiniuose tyrimuose buvo epistaksis, galvos skausmas ir dantenų kraujavimas. Dažniausia sunki nepageidaujama reakcija buvo epistaksis.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos toliau išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir pasireiškimo dažnį. Reiškiniai apibūdinami taip: labai dažni ($\geq 1/10$); dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$); labai reti ($< 1/10000$) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Organų sistemos klasė	Labai dažni	Dažni
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Insultas
Akių sutrikimai		Akių hemoragija*
Kraujagyslių sutrikimai		Kraujosruva*
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąštos ir tarpuplaučio sutrikimai	Epistaksė*	Dusulys, hemoptizė*
Virškinimo trakto sutrikimai	Dantenų kraujavimas*	Hematemezė*, hematochezija*, melena*, viršutinio virškinimo trakto hemoragija*, hemoroidinė hemoragija*, tiesiosios žarnos hemoragija*, pilvo sienelės hematoma*
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dilgėlinė	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Hematurija*
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		Menoragija*, makšties hemoragija*
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Pireksija, nuovargis	Hemoragija injekcijos vietoje*, pruritas injekcijos vietoje, eritema injekcijos vietoje, reakcija injekcijos vietoje
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		Subarachnoidinė hemoragija*

*Kraujavimo reiškiniai: žr. toliau

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kraujavimas

Klinikiniuose tyrimuose kraujavimo reiškinų būta įvairiose organizmo sistemose, nepriklausomai nuo gydymo trukmės. Nors kai kuriais atvejais šie reiškiniai buvo sunkūs ir pareikalavo medicininio įsikišimo, dauguma buvo riboti ir visi praėjo. Jeigu atsiranda kliniškai reikšmingas kraujavimas, apsvarstykite 4.4 ir 4.9 skyriuose aprašytus veiksmus.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju, remiantis kaplacizumabo farmakologiniu poveikiu, yra padidėjusio kraujavimo rizikos galimybė. Rekomenduojama atidžiai stebėti, ar nepasireiškia kraujavimo požymiai ir simptomai (žr. 4.4 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: kiti antitromboziniai preparatai, ATC kodas – **B01AX07**.

Veikimo mechanizmas

Kaplacizumabas yra humanizuotas divalentis nanokūnas, sudarytas iš dviejų identiškų humanizuotų sudedamųjų segmentų (PMP12A2hum1), genetiškai susietų trijų alaninų linkeriu, nukreiptu į von Vilebrando faktoriaus A1 sritį ir slopinančiu von Vilebrando faktoriaus ir trombocitų sąveiką. Tokiu būdu kaplacizumabas slopina nuo von Vilebrando faktoriaus priklausomą labai didelę trombocitų adheziją, kuri yra būdinga iTTP. Jis taip pat veikia von Vilebrando faktoriaus dispoziciją, todėl gydymo metu laikinai sumažėja bendras von Vilebrando faktoriaus antigenų kiekis ir kartu sumažėja VIII:C faktoriaus kiekis.

Farmakodinaminis poveikis

Taikinio slopinimas

Farmakologinis kaplacizumabo poveikis taikinio slopinimui buvo įvertintas naudojantis dviem von Vilebrando faktoriaus aktyvumo biologiniais žymenimis: ristocetino paskatintu trombocitų kaupimusi (RPTK) ir ristocetino kofaktoriumi (RIKO). Visišką nuo von Vilebrando faktoriaus priklausomo trombocitų kaupimosi nuslopinimą kaplacizumabu rodo RPTK ir RIKO kiekio sumažėjimas atitinkamai žemiau 10 % ir 20 %. Visi klinikiniai kaplacizumabo tyrimai parodė spartų RPTK ir (arba) RIKO kiekio sumažėjimą nuo gydymo pradžios, pradinio įvertinimo kiekiui sugrįžtant per 7 dienas po gydymo nutraukimo. 10 mg dozė po oda iTTP sergantiems pacientams sukėlė visišką nuo von Vilebrando faktoriaus priklausomo trombocitų kaupimosi nuslopinimą, kurį įrodė < 20 % RIKO kiekis visą gydymo laikotarpį.

Taikinio dispozicija

Farmakologinis kaplacizumabo poveikis taikinio dispozicijai buvo išmatuotas kaip biologinius žymenis naudojant von Vilebrando faktoriaus antigeną ir faktoriaus VIII krešėjimo veiklą (VIII:C faktorių). Klinikiniuose tyrimuose pakartotinai vartojant kaplacizumabą buvo stebėtas 30–50 % von Vilebrando faktoriaus antigenų kiekio sumažėjimas, kurio maksimumas pasiektas per 1-2 gydymo dienas. Kadangi von Vilebrando faktorių veikia kaip VIII faktoriaus nešiklis, sumažėjus von Vilebrando faktoriaus antigenų kiekiui panašiai sumažėjo ir VIII:C faktoriaus kiekis. Von Vilebrando faktoriaus antigenų ir FVIII:C kiekio sumažėjimas buvo laikinas ir nutraukus gydymą grįžo į pradinio įvertinimo lygį.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Kaplacizumabo veiksmingumas ir saugumas iTTP epizodą patiriantiems suaugusiesiems buvo nustatytas dviejų atsitiktinės atrankos kontroliuojamų tyrimų metu: III fazės tyrime ALX0681-C301 „HERCULES“ ir II fazės tyrime ALX-0681-2.1/10 „TITAN“.

Veiksmingumas

Tyrimas ALX0681-C301

Šiame dvigubai koduotame placebu kontroliuojamame tyrime iTTP epizodą patiriantys pacientai buvo santykiu 1:1 randomizuoti vartoti kaplacizumabą arba placebą, kartu su kasdieniu plazmos pakeitimu ir imuniteto slopinimu. Prieš pirmąjį plazmos pakeitimą tyrime pacientams buvo skiriama viena 10 mg kaplacizumabo boliuso injekcija į veną arba placebo. Po to 10 mg kaplacizumabo arba placebo buvo kasdien vartojama po oda po kiekvieno plazmos pakeitimo visą kasdienio plazmos pakeitimo kurso laikotarpį ir 30 dienų po jo. Jeigu šiam gydymo laikotarpiui praėjus toliau buvo pagrindinės ligos aktyvumo požymių (rodančių neišvengiamą recidyvo riziką), kassavaitinis gydymas ilgiausiai galėjo būti pratęstas iki 4 savaičių, kartu optimizuojant imuniteto slopinimą. Jeigu recidyvas patirtas gydant tiriamuoju vaistiniu preparatu, pacientai perėjo prie atvirojo gydymo kaplacizumabu. Jie vėl buvo gydomi visą plazmos pakeitimo kurso laikotarpį ir 30 dienų po jo. Jeigu šiam gydymo laikotarpiui praėjus buvo tebesančios pagrindinės ligos aktyvumo požymių, kassavaitinis atvirasis gydymas kaplacizumabu galėjo būti pratęstas iki 4 savaičių, kartu optimizuojant imuniteto slopinimą. Nutraukus gydymą pacientai buvo toliau stebimi 1 mėnesį. Recidyvui įvykus tolesnio stebėjimo laikotarpį (t. y. pabaigus visą tiriamojo vaistinio preparato vartojimą), tiriamojo vaistinio preparato vartojimas nebūdavo atnaujinamas ir recidyvas gydomas standartine sveikatos priežiūros tvarka.

Šiame tyrime buvo randomizuoti 145 iTTP epizodą patiriantys pacientai (72 – vartoti kaplacizumabą ir 73 – placebą). Pacientų amžius buvo nuo 18 iki 79 metų, o vidurkis buvo 46 metai. Pusė pacientų tai buvo pirmasis iTTP epizodas. Ligos charakteristikos pradinio įvertinimo metu buvo tipiškos iTTP.

Gydymo kaplacizumabu trukmės mediana dvigubai koduotu laikotarpiu buvo 35 dienos.

Gydymas kaplacizumabu statistiškai reikšmingai sumažino laiką iki trombocitų skaičiaus atsako ($p < 0,01$). Kaplacizumabu gydytiems pacientams buvo 1,55 karto didesnė tikimybė bet kuriuo momentu pasiekti trombocitų skaičiaus atsaką, lyginant su placebą vartojusiais pacientais.

Gydant kaplacizumabu 74 % sumažėjo pacientų, kurie mirė dėl su iTTP susijusių priežasčių (0 iš 72; placebo grupėje 3 iš 73), kuriems iTTP paūmėjo (3 iš 72; placebo grupėje 28 iš 73) arba gydant tiriamuoju vaistiniu preparatu buvo bent vienas svarbus tromboembolinis reiškinys (6 iš 72; placebo grupėje 6 iš 73) ($p < 0,0001$), dalis sudėtiniame vertinamajame kriterijuje. Gydymo tiriamuoju vaistiniu preparatu laikotarpiu kaplacizumabo grupėje mirčių nebuvo, o placebo grupėje buvo 3 mirtys.

Pacientų, kuriems per visą tyrimo laikotarpį (įskaitant 28 dienų tolesnio stebėjimo laikotarpį po tiriamojo vaistinio preparato vartojimo nutraukimo) pasikartojė iTTP (paūmėjimas arba atkrytis), proporcija kaplacizumabo grupėje (9 iš 72; atkrytis: 6 iš 72) buvo 67 % mažesnė, lyginant su placebo grupe (28 iš 73, atkrytis: 0 iš 73) ($p < 0,001$).

Nė vienas kaplacizumabu gydytas pacientas (0 iš 72) nebuvo atsparus gydymui (apibrėžiama, kaip trombocitų skaičiaus padvigubėjimo po 4 dienų standartinio gydymo nebuvimas ir PRD padidėjimas), lyginant su trimis placebą vartojusiais pacientais (3 iš 73).

Gydymo kaplacizumabu metu sumažėjo vidutinis plazmos pakeitimo dienų skaičius, naudojamos plazmos tūris, vidutinis buvimo intensyvios terapijos skyriuje laikas ir vidutinė buvimo ligoninėje trukmė gydymo tiriamuoju vaistiniu preparatu metu.

		Placebas	Kaplacizumabas
Plazmos pakeitimo dienų skaičius (dienomis)	N Vidurkis (SK)	73 9,4 (0,81)	71 5,8 (0,51)
Bendras panaudotos plazmos tūris (litrais)	N Vidurkis (SK)	73 35,93 (4,17)	71 21,33 (1,62)
Hospitalizacijos trukmė (dienomis)	N Vidurkis (SK)	73 14,4 (1,22)	71 9,9 (0,70)
Dienų, praleistų ITS skaičius	N Vidurkis (SK)	27 9,7 (2,12)	28 3,4 (0,40)

N: vertintų pacientų skaičius; SK: standartinė klaida; ITS: intensyvios terapijos skyrius

Imunogeniškumas

Klinikinių tyrimų metu iki 9 % pacientų organizme atsirado antikūnų prieš vaistą (APV), atsirandančių vartojant vaistinį preparatą. Poveikio klinikiniam veiksmingumui nepastebėta ir nebuvo nustatyta, kad su šiuo APV atsaku būtų susiję kokie nors sunkūs nepageidaujami reiškiniai.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti kaplacizumabo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis apie iTTP (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Kaplacizumabo farmakokinetika buvo tirta su sveikais tiriamaisiais po vienos infuzijos į veną ir po vienos bei kelių injekcijų po oda. Farmakokinetika iTTP sergančių pacientų organizme buvo iširta po vienos injekcijos į veną ir kelių injekcijų po oda.

Kaplacizumabo farmakokinetika buvo neproporcinga dozei – tai charakterizuoja nuo taikinio priklausoma vaisto dispozicija. 10 mg kaplacizumabo dozė po odą vieną kartą per dieną vartojusių sveikų savanorių organizme didžiausia koncentracija stebėta praėjus 6–7 valandoms po dozės suvartojimo, o pastovi koncentracija buvo pasiekta po pirmojo pavartojimo, esant minimaliam kaupimuisi.

Absorbcija

Po vartojimo po oda kaplacizumabas sparčiai ir beveik visiškai absorbuojamas (apskaičiuotas $F > 0,901$) į sisteminę kraujotaką.

Pasiskirstymas

Po absorbcijos kaplacizumabas prisiriša prie taikinio ir pasiskirsto po gerai pralaidžius organus. iTTP sergančių pacientų apskaičiuotasis centrinis pasiskirstymo tūris yra 6,33 l.

Biotransformacija / eliminacija

Kaplacizumabo farmakokinetika priklauso nuo tikslinio von Vilebrando faktoriaus ekspresijos. Esant aukštesniam von Vilebrando faktoriaus antigeno lygiui, kaip iTTP pacientų atveju, apytakoje išlieka didesnė vaisto ir taikinio komplekso dalis. Todėl kaplacizumabo $t_{1/2}$ priklauso nuo koncentracijos ir taikinio lygio. Laikoma, kad su taikiniu surištas kaplacizumabas katabolizuojamas kepenyse, o nesurįštas kaplacizumabas – pašalinamas per inkstus.

Ypatingos populiacijos

Kaplacizumabo farmakokinetika buvo nustatyta taikant populiacijos farmakokinetikos analizę sukauptiems farmakokinetikos duomenims. Į modelį alometriškai buvo įtraukta kūno masė. Buvo iširti įvairių subpopuliacijų skirtumai. Tirtose populiacijose kaplacizumabo farmakokinetikai neturėjo poveikio lytis, amžius, kraujo grupė ir rasė.

Sutrikusi inkstų arba kepenų funkcija

Dėl kepenų arba inkstų veiklos sutrikimo poveikio kaplacizumabo farmakokinetikai oficialių tyrimų atlikta nebuvo. Populiacijos FK / FD modelyje inkstų veikla (KrKL) turėjo statistiškai reikšmingą poveikį, dėl kurio šiek tiek padidėjo numatyta ekspozicija (AUC) esant sunkiam inkstų veiklos sutrikimui. Klinikiniuose TTP pacientų, kuriems buvo inkstų veiklos sutrikimas, tyrimuose didesnės nepageidaujamų reiškinių rizikos nenustatyta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atitinkamai pagal veikimo būdą kaplacizumabo toksikologiniai tyrimai parodė padidėjusį kraujavimo polinkį tiriant jūrų kiaulytes (hemoraginis poodinis audinys injekcijos vietose) ir pavianų rūšies beždžiones (hemoraginis poodinis audinys injekcijos vietose, kraujavimas iš nosies, padidėjęs menstruacinis kraujavimas, hematoma gyvūnų laikymo arba eksperimentinių procedūrų vietose, ilgalaikis kraujavimas injekcijos vietose). Be to, pavianų rūšies beždžionių organizme buvo pastebėtas su farmakologija susijęs von Vilebrando faktoriaus antigeno ir, kaip pasekmė, VIII:C faktoriaus sumažėjimas, o jūrų kiaulyčių organizme – mažesnio masto VIII:C faktoriaus sumažėjimas.

Su jūrų kiaulytėmis buvo atliktas embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimas, kurio metu toksiškumo požymių nenustatyta. Tolesnio stebėjimo vaikingų jūrų kiaulyčių toksikokinetiniu tyrimu buvo įvertinta kaplacizumabo ekspozicija veislinėms patelėms ir vaisiams. Rezultatai parodė kaplacizumabo ekspoziciją veislinėms patelėms ir, mažesniu mastu, vaisiams, o poveikio vaisiaus vystymuisi nenustatyta. Kaplacizumabo ekspozicija primatų ir žmonių vaisiams lieka neaiški, nes nemanoma, jog Fc dalies neturintys baltymai galėtų laisvai pereiti placentos barjerą.

Nebuvo atlikta tyrimų kaplacizumabo mutageniniam potencialui įvertinti, nes tokie tyrimai nėra aktualūs biologinės kilmės preparatams. Remiantis kancerogeniškumo rizikos įvertinimu, specialūs tyrimai nelaikyti būtinais.

Specialių tyrimų su gyvūnais kaplacizumabo poveikiui patinų ir patelių vaisingumui įvertinti atlikta nebuvo. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose su pavianų rūšies beždžionėmis nebuvo pastebėta kaplacizumabo poveikio patinų (sėklidžių dydis, spermos funkcija, histopatologinė sėklidės ir antsėklidžio analizė) ir patelių (dauginimosi organų histopatologinė analizė, periodinė vaginos citologija) vaisingumo parametrams.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Sacharozė

Bevandenė citrinų rūgštis

Trinatrio citratas dihidratas

Polisorbatas 80

Tirpiklis

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl Cablivi maišyti su kitais vaistiniais preparatais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

4 metai.

Atskiestas tirpalas

Buvo įrodyta, kad naudojant cheminis ir fizinis stabilumas 25 °C temperatūroje išlieka iki 4 valandų. Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant, nebent taikomas atskiedimo būdas apsaugo nuo užteršimo mikrobais.

Jeigu nesuvartojama nedelsiant, už laikymo laiką ir sąlygas naudojant atsako vartotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos

Cablivi galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje vieną ne ilgesnį kaip 2 mėnesių laikotarpį, bet neviršijant tinkamumo laiko. Palaikius kambario temperatūroje Cablivi nebegalima grąžinti į šaldytuvą.

Atskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Milteliai

Flakonas (I tipo stiklo) su kamščiu (butilo gumos), apvalkalu (aliuminio) ir dangteliu (polipropileno), kuriame yra 10 mg kaplacizumabo.

Tirpiklis

Užpildytas švirkštas (I tipo stiklo korpusas, užkimštas brombutilo gumos kamščiu) su 1 ml injekcinio vandens.

Pakuotės dydis

- Vienos dozės pakuotė, kurioje yra 1 flakonas miltelių, 1 tirpikliu užpildytas švirkštas, 1 flakono adapteris, 1 hipoderminė adata (30 dydžio) ir 2 alkoholiu suvilgyti tamponai.
- Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 7 vienos dozės pakuotės.
- Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 7 flakonai miltelių, 7 tirpikliu užpildyti švirkštai, 7 flakono adapteriai, 7 hipoderminės adatos (30 dydžio) ir 14 alkoholiu suvilgytų tamponų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Tiek vartodami į veną, tiek po oda, atskieskite flakone esančius miltelius naudodami flakono adapterį ir visą užpildytame švirkšte esantį tirpiklį. Tirpiklį reikia švirkšti lėtai ir atsargiai maišant, kad tirpalas nesuputotų. Palikite flakoną su prijungtu švirkštu 5 minutes pastovėti kambario temperatūroje.

Atskiestas tirpalas yra skaidrus, bespalvis arba gelsvas. Jį reikia apžiūrėti, ar nėra drumzlių. Nenaudokite tirpalo su drumzlėmis.

Sutraukite visą atskiestą tirpalą atgal į stiklinį švirkštą ir nedelsdami suleiskite visą švirkšte esantį tirpalą (žr. 6.3 skyrių).

Cablivi skirtas vienkartiniam naudojimui. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Ablynx NV
Technologiepark 21

9052 Zwijnaarde
Belgija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1305/001
EU/1/18/1305/002
EU/1/18/1305/003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2018 m. rugpjūčio 31 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-
Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI),
ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Richter-Helm BioLogics GmbH & Co. KG
Dengelsberg
24796 Bovenau
Vokietija

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose. Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas prieš Cablivi pateikdamas į kiekvieną šalį narę su nacionaline kompetentinga institucija turi suderinti paciento įspėjamosios kortelės turinį ir formatą, įskaitant informacijos perdavimo laikmeną, platinimo būdą ir bet kokius kitus aspektus.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje šalyje narėje, kur tiekiamas Cablivi, visi pacientai / jų globėjai, kurie turėtų vartoti Cablivi, gaus minėtą įspėjamąją paciento kortelę, kurioje pateikiama toliau išvardyta svarbi informacija:

- siekiant sumažinti smarkaus kraujavimo epizodo riziką, ypač skubiais atvejais (pvz., nutikus avarijai), reikia informuoti gydytojus apie von Vilebrando faktoriaus blokavimą vaistais.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cablivi 10 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
kaplacizumabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename flakone su milteliais yra 10 mg kaplacizumabo.
Kiekviename tirpikliu užpildytame švirkšte yra 1 ml injekcinio vandens.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, bevandenė citrinų rūgštis, trinatrio citratas dihidratas, polisorbatas 80.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Turinys

- 1 flakonas miltelių
- 1 švirkštas tirpiklio
- 1 sterilus flakono adapteris
- 1 sterili adata
- 2 alkoholiu suvilgyti tamponai

Turinys

- 7 flakonai miltelių
- 7 švirkštai tirpiklio
- 7 sterilūs flakono adapteriai
- 7 sterilios adatos
- 14 alkoholiu suvilgytų tamponų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną ir po oda.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Cablivi gali būti laikomas kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) vieną iki 2 mėnesių laikotarpį.

Išėmimo iš šaldytuvo data: _____

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1305/001
EU/1/18/1305/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Cablivi

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

Sudėtinė pakuotė (su mėlynuoju rėmeliu)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cablivi 10 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
kaplacizumabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename flakone su milteliais yra 10 mg kaplacizumabo.
Kiekviename tirpikliu užpildytame švirkšte yra 1 ml injekcinio vandens.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, bevandenė citrinų rūgštis, trinatrio citratas dihidratas, polisorbatas 80.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Sudėtinė pakuotė: 7 1 dozės rinkiniai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną ir po oda.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Cablivi gali būti laikomas kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) vieną iki 2 mėnesių laikotarpį.

Išėmimo iš šaldytuvo data: _____

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1305/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Cablivi

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

Sudėtinė pakuotė (be mėlynojo rėmelio)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cablivi 10 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
kaplacizumabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename flakone su milteliais yra 10 mg kaplacizumabo.
Kiekviename tirpikliu užpildytame švirkšte yra 1 ml injekcinio vandens.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, bevandenė citrinų rūgštis, trinatrio citratas dihidratas, polisorbatas 80.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Turinys:

- 1 flakonas miltelių
- 1 švirkštas tirpiklio
- 1 sterilus flakono adapteris
- 1 sterili adata
- 2 alkoholiu suvilgyti tamponai

Sudėtinės pakuotės dalis, pardavinėti atskirai negalima.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną ir po oda.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Cablivi gali būti laikomas kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) vieną iki 2 mėnesių laikotarpį.

Išėmimo iš šaldytuvo data: _____

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1305/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Cablivi

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliumi identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

**INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Cablivi 10 mg injekciniai milteliai
kaplacizumabas
i.v. ir s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

10 mg

6. KITA

**INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
TIRPIKLIO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Cablivi tirpiklis

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml injekcinio vandens

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Cablivi 10 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui kaplacizumabas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Cablivi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Cablivi
3. Kaip vartoti Cablivi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Cablivi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Cablivi ir kam jis vartojamas

Cablivi sudėtyje yra veikliosios medžiagos kaplacizumabo. Jis vartojamas suaugusiųjų **įgytosios trombinės trombocitopeninės purpuros** epizodui gydyti. Tai yra retas kraujo krešėjimo sutrikimas, dėl kurio mažose kraujagyslėse atsiranda krešulių. Šie krešuliai gali užkimšti kraujagysles ir pažeisti smegenis, širdį, inkstus ar kitus organus. Cablivi neleidžia susidaryti šiems kraujo krešuliams neleidžiamas trombocitams sukibti tarpusavyje. Taip Cablivi sumažina kito įgytosios trombinės trombocitopeninės purpuros (iTTP) epizodo pasireiškimo netrukus po pirmojo epizodo riziką.

2. Kas žinotina prieš vartojant Cablivi

Cablivi vartoti negalima

- jeigu yra alergija kaplacizumabui ar bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasakykite gydytojui, jei:

- gydymo metu gausiai kraujuojate. Gydytojas gali paprašyti nutraukti gydymą. Gydytojas pasakys, kada vėl galėsite pratęsti gydymą.
- vartojate antikoagulantus, pvz., vitamino K antagonistus, rivaroksabaną, apiksabaną (kuriais gydomi kraujo krešuliai). Kaip Jus gydyti, nustatys gydytojas.
- vartojate antitrombocitinius preparatus, pvz., aspiriną arba mažos molekulinės masės hepariną (kuris neleidžia kraujui krešėti). Kaip Jus gydyti, nustatys gydytojas.
- Jums yra kraujavimo sutrikimas, pvz., hemofilija. Kaip Jus gydyti, nustatys gydytojas.
- Jums yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Kaip Jus gydyti, nustatys gydytojas.

- numatoma chirurginė operacija arba dantų gydymas. Gydytojas nuspręs, ar šias procedūras galima atidėti, ar prieš operaciją arba dantų gydymą reikia nutraukti Cablivi vartojimą.

Vaikams ir paaugliams

Cablivi nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams.

Kiti vaistai ir Cablivi

Jei vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Taip pat pasakykite gydytojui, jeigu vartojate vaistus, veikiančius kraujo krešumą, pvz., vitamino K antagonistus, rivaroksabaną arba apiksabaną, kuriais gydomi kraujo krešuliai, arba antitrombocitinius vaistus, pvz., aspiriną arba mažos molekulinės masės hepariną, kurie neleidžia susidaryti kraujo krešuliams.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Pasakykite gydytojui, jei esate nėščia arba planuojate pastoti. Nėštumo metu Cablivi vartoti nerekomenduojama.

Pasakykite gydytojui, jei žindote kūdikį. Atsižvelgdamas į žindymo naudą kūdikiui ir Cablivi naudą Jums, gydytojas patars, ar nustoti žindyti, ar nevartoti Cablivi.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Manoma, kad Cablivi gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus neveikia.

Cablivi sudėtyje yra natrio

Šiame vaiste yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg) vienoje dozėje, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Cablivi

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gydymą Cablivi skiria kraujo sutrikimų gydymo patirties turintis gydytojas.

Rekomenduojamas gydymas:

- **pirmoji dozė**
 - 1 flakono turinį į veną suleidžia sveikatos priežiūros specialistas
 - vaistas vartojamas prieš pradėdant plazmos pakeitimą
- **paskesnės dozės:**
 - 1 flakono turinys kartą per parą suleidžiamas po oda (pilvo srityje);
 - poodinė injekcija atliekama po kiekvieno kasdienio plazmos pakeitimo
 - pasibaigus kasdienio plazmos pakeitimo kursui, gydymas Cablivi bus tęsiamas bent 30 dienų, leidžiant po 1 flakoną vieną kartą per parą
 - gydytojas gali paprašyti tęsti kasdienį gydymą tol, kol nebebus pagrindinių ligos požymių.

Gydytojas gali nuspręsti, kad Cablivi gali(te) leisti(s) Jūs arba Jūsų globėjas. Šiuo atveju gydytojas arba sveikatos priežiūros specialistas pamokys Jus arba Jūsų globėją, kaip leisti Cablivi.

Vartojimo instrukcijos

Pirmąją Cablivi injekciją į veną turi suleisti sveikatos priežiūros specialistas. Nurodymai sveikatos priežiūros specialistui, kaip leisti Cablivi į veną, pateikti šio lapelio pabaigoje.

Kiekvienai injekcijai naudokite naują rinkinio pakuotę injekciniam tirpalui paruošti. Nebandykite leisti Cablivi patys, kol sveikatos priežiūros specialistas nepamokys, kaip tai daryti. Niekada nenaudokite rinkinio kitai injekcijai.

1 žingsnis. Švara

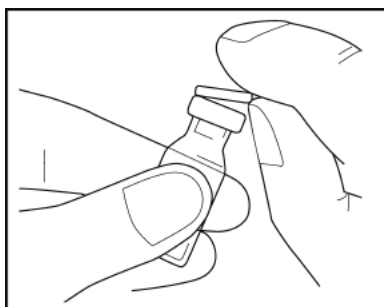
- Stropiai nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu.
- Paruoškite švarų lygų paviršių rinkinio pakuotei.
- Šalia pasidėkite talpyklą atliekoms.

2 žingsnis. Prieš vartojimą

- Patikrinkite, ar rinkinio pakuotėje nieko netrūksta.
- **Patikrinkite tinkamumo laiką.** Jei tinkamumo laikas pasibaigęs, nevartokite.
- Nenaudokite rinkinio, jeigu pakuotė ar daiktai joje kaip nors pažeisti.
- Visas rinkinio sudedamąsias dalis pasidėkite ant švaraus lygaus paviršiaus.
- Jeigu rinkinys nebuvo laikomas kambario temperatūroje, leiskite flakonui ir švirkštui sušilti iki kambario temperatūros (15 °C–25 °C), palikdami juos kelias minutes kambario temperatūroje. Nešildykite jų jokiais kitais būdais.

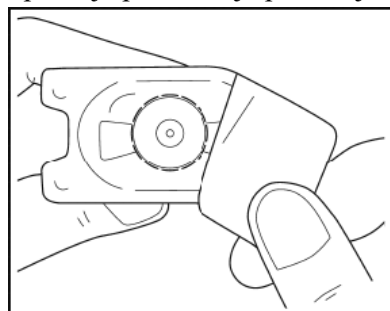
3 žingsnis. Guminio kamščio dezinfekavimas

- Nuplėškite plastikinį flakono apvalkalą. Nenaudokite flakono, jeigu nėra plastikinio žalio dangtelio.
- Atidengtą guminį kamštį nuvalykite vienu iš įdėtų alkoholiu suvilgytų tamponų ir leiskite kelias sekundes nudžiūti.
- Nuvalę guminio kamščio nelieskite ar prie nieko jo neglauskite.

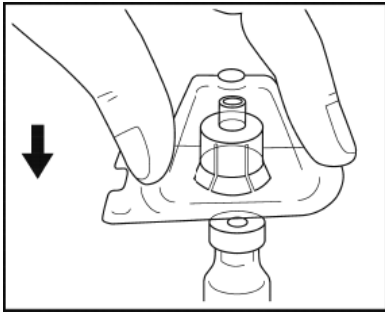


4 žingsnis. Adapterio pritvirtinimas

- Paimkite supakuotą flakono adapterį ir nuplėškite popierinį apvalkalą. Palikite adapterį atplėštoje plastikinėje pakuotėje. Adapterio nelieskite.

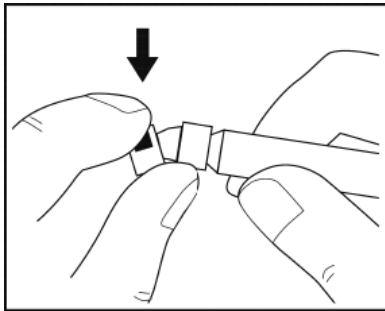


- Laikydami adapterį plastikinėje pakuotėje, uždėkite ant flakono.
- Tvirtai spauskite žemyn, kol adapteris užsifiksuos, o jo smaigas pradurs flakono kamštį. Pritvirtintą prie flakono adapterį **neumėmę plastikinės pakuotės padėkite į šalį.**



5 žingsnis. Švirkšto paruošimas

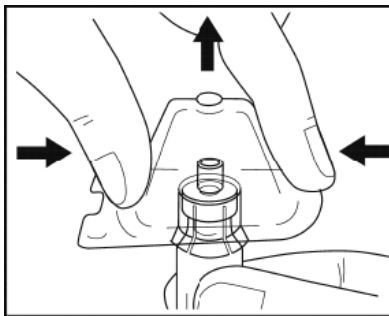
- Laikydami švirkštą vienoje rankoje, kita ranka nulaužkite baltą dangtelį.
- Jeigu balto dangtelio nėra, jis atsipalaidavęs arba pažeistas, švirkšto nenaudokite.



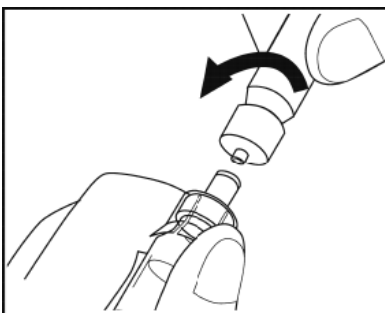
- **Nelieskite** švirkšto galiuko ar nepriglauskite jo prie jokio paviršiaus.
- Padėkite švirkštą ant švaraus lygaus paviršiaus.

6 žingsnis. Švirkšto prijungimas prie adapterio ir flakono

- Paimkite flakoną su pritvirtintu adapteriu.
- Nuimkite nuo adapterio plastikinę pakuotę laikydami flakoną viena ranka ir kita ranka suimdami už adapterio pakuotės šonų ir traukdami ją aukštyn. Pasirūpinkite, kad adapteris nenusiimtų nuo flakono.

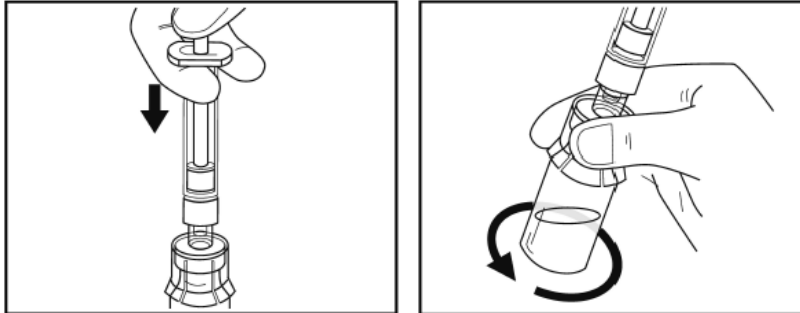


- Laikykite adapterį su pritvirtintu flakonu vienoje rankoje. Priglauskite švirkšto galą prie flakono adapterio jungiamosios dalies.
- Atsargiai pritvirtinkite švirkštą prie flakono sukdami jį pagal laikrodžio rodyklę, kol pajusite pasipriešinimą.



7 žingsnis. Tirpalo paruošimas

- Pastatykite flakoną ant paviršiaus ir laikykite jį, o švirkštą laikykite nuleidę žemyn.
- Lėtai spauskite švirkšto stūmoklį, kol švirkštas bus tuščias. Neištraukite švirkšto iš flakono.
- Švirkštui tebesant prijungtam prie flakono adapterio, atsargiai pasukite flakoną su prijungtu švirkštu, kol milteliai ištirps. Stenkitės, kad tirpalas nesuputotų. **Nekratykite** flakono.

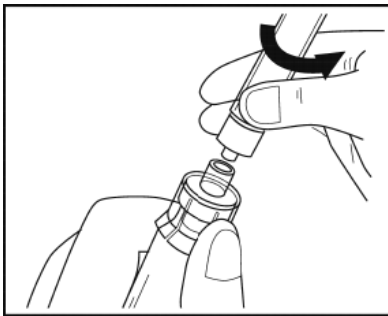


- Flakoną su prijungtu švirkštu **5 minutėms** palikite kambario temperatūroje, kad milteliai visiškai ištirtų. Stūmoklis gali vėl savaime iškilti – tai normalu.
- Praėjus 5 minutėms iškart pereikite prie 8 žingsnio.

8 žingsnis. Tirpalo ištraukimas

- **Patikrinkite, ar tirpale nėra drumzlių.** Visi milteliai turi būti ištirpę ir tirpalas turi būti skaidrus.
- Lėtai nuspauskite švirkšto stūmoklį iki galo.
- Apverskite visą flakoną, adapterio ir švirkšto junginį aukštyn kojom.
- Laikydami vertikaliai, lėtai traukite stūmoklį, kad visas tirpalas būtų įtrauktas į švirkštą. Nekratykite.

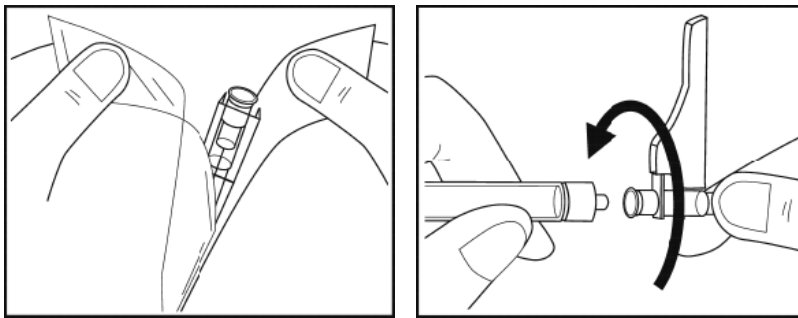
9 žingsnis. Švirkšto paruošimas injekcijai



- Apverskite visą flakoną, adapterio ir švirkšto junginį atgal (kad švirkštas būtų viršuje). Atjunkite pripildytą švirkštą nuo adapterio, laikydami adapterį vienoje rankoje ir atsargiai pasukdami švirkštą prieš laikrodžio rodyklę.
- Flakoną su pritvirtintu adapteriu įdėkite į duotą atliekų talpyklą.
- **Nelieskite** švirkšto galiuko ar prie nieko jo neglauskite. Padėkite švirkštą ant švaraus lygaus paviršiaus.
- Pereikite prie 10 žingsnio ir sušvirkškite kaplacizumabą po oda pilvo srityje. Nurodymai sveikatos priežiūros specialistui, kaip švirkšti Cablivi į veną, pateikti šio lapelio pabaigoje.

10 žingsnis. Adatos pritvirtinimas

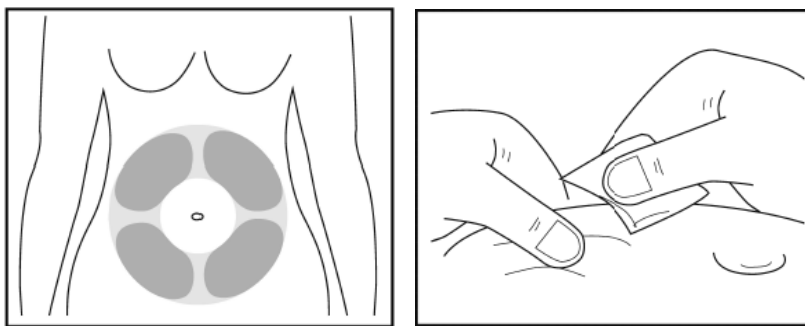
- Išpakuokite adatą atplėsdami adatos pakuotės popierinį apvalkalą ir išimdami adatą su apsauginiu dangteliu.



- Nenuimdami adatos dangtelio, pritvirtinkite adatą prie švirkšto sukdami ją pagal laikrodžio rodyklę, kol pajusite pasipriešinimą.
- Atlenkite adatos apsauginį prietaisą.
- **Patikrinkite švirkšto turinį.** Nevartokite vaisto, jeigu tirpalas drumstas, jame yra dalelių ar ko nors, kas nėra normalu. Jei taip nutiktų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

11 žingsnis. Injekcijos vietos paruošimas poodinei injekcijai

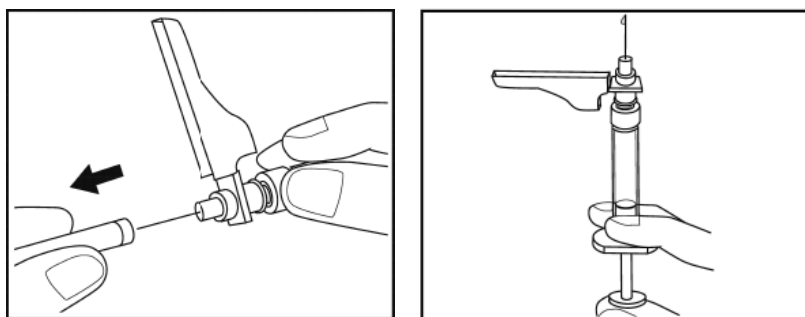
- Pasirinkite tinkamą poodinei injekcijai vietą (injekcijos vietą) pilvo srityje. Venkite srities aplink bambą. Kiekvieną kartą rinkitės vis kitą injekcijos vietą, kad po injekcijos oda spėtų sugyti.



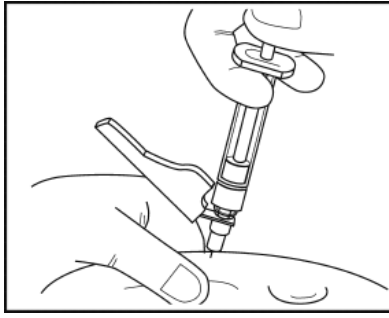
- Antruoju alkoholiu suvilgytu tamponu nuvalykite pasirinktą injekcijos vietą.

12 žingsnis. Injekcija

- Atsargiai nuimkite apsauginį adatos dangtelį iš jį išmeskite. Prieš injekciją adatos prie nieko neglauskite.
- Laikykite švirkštą akių lygyje, adata į viršų.
- Pašalinkite oro burbuliukus pastuksendami į švirkšto šoną pirštu, kad burbuliukai sukiltų į viršų. Lėtai spauskite stūmoklį, kol pro adatą išbėgs truputis skysčio.
- Atsargiai suimkite nuvalytos odos vietą nykščiu ir smiliumi, kad susidarytų raukšlė.



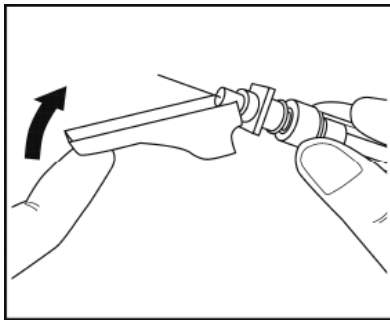
- Laikykite šią raukšlę suėmę visą injekcijos laiką.
- Į šią odos raukšlę paveikslėlyje parodytu kampu įdurkite visą adatą.
- Nuspauskite stūmoklį iki galo.



- Ištraukite adatą tuo pačiu kampu, kuriuo įdūrėte. Injekcijos vietos netrinkite.

13 žingsnis. Po injekcijos

- Iškart po injekcijos ant adatos užlenkite apsauginį įtaisą, kad jis užsifikuotų.



- Švirksną su adata įdėkite į atliekų talpyklą.

Ką daryti pavartojus per didelę Cablivi dozę?

Perdozavimas mažai tikėtinas, kadangi viename flakone yra tik viena dozė. Pasakykite gydytojui, jeigu manote, kad pavartojote per didelę dozę.

Pamiršus pavartoti Cablivi

Jeigu praleidžiate dozę, turėtumėte vis tiek ją suvartoti, jeigu praėjo ne daugiau kaip 12 valandų nuo numatyto vartojimo laiko. Jeigu nuo numatyto dozės vartojimo laiko praėjo daugiau kaip 12 valandų, praleistos dozės nebevartokite, o kitą dozę suleiskite įprastu laiku.

Nustojus vartoti Cablivi

Kad gydymas duotų kuo daugiau naudos, svarbu Cablivi vartoti pagal nurodymus ir tiek laiko, kiek liepia gydytojas. Pasikalbėkite su gydytoju prieš nutraukdami gydymą, kadangi per anksti nutraukus gydymą Jūsų būklė gali atsinaujinti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškė koks nors toliau nurodytas sunkus šalutinis poveikis, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Ilgalaikis arba smarkus kraujavimas.

Gydytojas gali nuspręsti Jus atidžiau stebėti arba pakeisti gydymą.

Klinikinio tyrimo metu šalutinis poveikis pasireiškė tokiu dažniu:

Labai dažnas: gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių

- dantenų kraujavimas
- karščiavimas
- nuovargis
- galvos skausmas
- kraujavimas iš nosies
- dilgėlinė

Dažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių

- kraujavimas iš akies
- vėmimas krauju
- kraujas išmatose
- juodos, deguto spalvos išmatos
- kraujavimas iš skrandžio
- kraujavimas esant hemorojui
- kraujavimas iš tiesiosios žarnos
- reakcijos injekcijos vietoje: išbėrimas, niežulys ir kraujavimas
- kraujavimas į smegenis, kurį rodo [staiga prasidedantis stiprus galvos skausmas](#), [vėmimas](#), [sąmoningumo sumažėjimas](#), [karščiavimas](#), kartais [traukuliai](#) ir kaklo sustingimas arba kaklo skausmas
- raumenų skausmas
- insultas
- kraujas šlapime
- per didelis kraujavimas menstruacijų metu
- kraujavimas iš makšties
- kosulys su krauju
- dusulys
- kraujosruvos

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Cablivi

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ar dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Cablivi iki tinkamumo laiko pabaigos gali būti laikomas ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje vieną iki 2 mėnesių laikotarpį. Palaikius kambario temperatūroje Cablivi nebegalima dėti į šaldytuvą. Negalima laikyti aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Nevartokite Cablivi, jeigu prieš vartojimą pastebite kokių nors drumzlių ar pakitusią spalvą.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Cablivi sudėtis

- **flakonas su milteliais**
 - Veiklioji medžiaga yra kaplacizumabas.
 - Kiekviename flakone yra 10 mg kaplacizumabo.
 - Kitos sudedamosios medžiagos yra sacharozė, bevandenė citrinų rūgštis, trinatrio citratas dihidratas ir polisorbatas 80.
- **užpildytas švirkštas**
 - Viename užpildytame švirkšte yra 1 ml injekcinio vandens.

Cablivi išvaizda ir kiekis pakuotėje

Cablivi teikiamas:

- stikliniame flakone, kuriame yra balti milteliai injekciniam tirpalui, ir
- injekcinis vanduo užpildytame švirkšte milteliams ištirpinti

Atskiedus miltelius tirpikliu, tirpalas yra skaidrus, bespalvis arba gelsvas.

Cablivi tiekiamas:

- vienos dozės pakuotėmis, kuriose yra 1 flakonas kaplacizumabo miltelių, 1 tirpikliu užpildytas švirkštas, 1 flakono adapteris, 1 adata ir 2 alkoholiu suvilgyti tamponai
- sudėtinėmis pakuotėmis, kuriose yra po 7 vienos dozės pakuotes
- sudėtinėmis pakuotėmis, kuriose yra 7 flakonai kaplacizumabo miltelių, 7 tirpikliu užpildyti švirkštai, 7 flakono adapteriai, 7 adatos ir 14 alkoholiu suvilgytų tamponų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Sanofi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: +39 059 349 811

Lietuva

UAB «SANOFI-AVENTIS LIETUVA»
Tel: +370 5 2755224

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Gydymo pradžioje skiriamą Cablivi boliuso injekciją į veną turi suleisti sveikatos priežiūros specialistas. Cablivi dozės injekcijai į veną reikia pasiruošti taip pat, kaip injekcijai po oda (žr. vartojimo nurodymų 1–9 žingsnius 3 skyriuje).

Cablivi galima švirkšti į veną prijungus paruoštą švirkštą prie standartinės i.v. vamzdelio „Luer“ jungties arba naudojant tinkamą adatą. Vamzdelį galima praplauti 0,9 % natrio chlorido tirpalu.