

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cablivi 10 mg süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal pulbriga sisaldab 10 mg kaplatsizumabi.*

Üks süstel lahustiga sisaldab 1 ml süsteveett.

* Kaplatsizumab on inimese bivalentne nanokeha, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil, kasutades *Escherichia coli*'t.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti

Valge lüofiliseeritud pulber.

Lahusti on selge värvitu vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Cablivi on näidustatud täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest, kehakaaluga vähemalt 40 kg, omandatud trombootilise trombotsütopeenilise purpuri (aTTP) episoodi raviks koos vereplasma vahetuse ja immunosupressiooniga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Cablivi'ga peavad alustama ja jälgima trombootiliste mikroangiopaatiate ravikogemusega arstid.

Annustamine

Esimene annus

10 mg kaplatsizumabi intravenoosse süstina enne vereplasmavahetust.

Järgmised annused

10 mg kaplatsizumabi subkutaanselt üks kord ööpäevas pärast igat vereplasmavahetuse lõpetamist kogu igapäevase vereplasma vahetusravi kestel; millele järgnevad subkutaansed süstid 10 mg kaplatsizumabi üks kord ööpäevas 30 päeva vältel pärast igapäevase vereplasma vahetusravi lõppu.

Kui selle perioodi lõpus on tõendeid lõplikult paranemata immuunhaigusest, siis on soovitatav immunosupressioonravi skeemi optimeerida ning jätkata kaplatsizumabi manustamist 10 mg subkutaanselt üks kord ööpäevas, kuni immuunhaiguse nähud kaovad (st ADAMTS13 aktiivsus normaliseerub püsivalt).

Kliinilises arendusprogrammis on kaplatsizumabi manustatud üks kord ööpäevas kuni 71 ööpäeva järjest. Olemas on andmed ravi kordamise kohta kaplatsizumabiga (vt lõik 5.1).

Vahelejäänud annus

Kaplatsizumabi esimene annus tuleb manustada intravenoosselt enne esmast vereplasmavahetust. Kui kaplatsizumabi esimene intravenoosne annus jääb manustamata ja vereplasmavahetus on juba teostatud, tuleb kaplatsizumabi esimene annus siiski manustada intravenoosselt pärast vereplasmavahetuse lõppemist ja järgmine annus tuleb manustada subkutaanselt järgmisel päeval vastavalt tavalisele annustamisskeemile. Cablivi annuse vahelejäämisel võib selle manustada 12 tunni jooksul. Kui annuse manustamisajast on möödunud üle 12 tunni, siis EI TOHI vahelejäänud annust manustada ja järgmine annus tuleb manustada vastavalt tavalisele annustamisskeemile.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2). Erisusi raske maksakahjustusega patsientide puhul vt lõik 4.4.

Eakad

Kogemused eakate ravist kaplatsizumabiga on piiratud, ent puuduvad tõendid, mis annaksid alust arvata, et eakate puhul on vajalik annuse kohandamine või erilised ettevaatusabinõud (vt lõik 5.2).

Lapsed

Kaplatsizumabi ohutus ja efektiivsus lastel ei ole kliinilistes uuringutes tõestatud. Cablivi annustamine noorukitel alates 12 aasta vanusest, kehakaaluga üle 40 kg on sama mis täiskasvanutel (vt lõik 5.2). Cablivi annustamissoovitusi lastele kehakaaluga kuni 40 kg ei saa anda.

Manustamisviis

Cablivi esimene annus tuleb manustada intravenoosse süstina. Edasised annused tuleb manustada subkutaanse süstina kõhupiirkonda.

Vältida tuleb naba ümbrust ja järjestikuseid süste ei tohi teha samasse kõhupiirkonda.

Patsiendid või hooldajad võivad ravimit süstida pärast subkutaanse süstimistehnika nõuetekohast väljaõpet.

Cablivi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Veritsus

Cablivi suurendab veritsusriski. Kaplatsizumabi kasutanud patsientidel, peamiselt neil, kes saavad samaaegselt trombotsüütide agregatsiooni vastaseid aineid või antikoagulantere, on teatatud suurtest veritsustest, kaasa arvatud eluohtlikud ja surmaga lõppenud veriysused. Kaplatsizumabi tuleb kasutada

ettevaatusega patsientidel, kelle olemasolevad haigusseisundid võivad soodustada suurenenud veritsusriski.

Kliiniliselt olulise veritsuse korral tuleb ravi Cablivi'ga katkestada. Vajadusel tuleb kaaluda von Willebrandi faktori kontsentraadi kasutamist hemostaasi korrigeerimiseks. Ravi Cablivi'ga võib taaslustada üksnes trombootiliste mikroangiopaatiate ravikogemusega arsti soovitusel. Cablivi'ga ravi taaslustamisel tuleb patsienti veritsuse nähtude suhtes hoolikalt jälgida.

Suukaudsete antikoagulantide, trombotsüütide agregatsiooni vastaste ainete, trombolüütiliste ainete või hepariini samaaegne manustamine

Cablivi samaaegne kasutamine teiste hemostaasi ja hüübimist mõjutavate ravimpreparaatidega suurendab veritsusriski. Ravi alustamine või jätkamine suukaudsete antikoagulantidega (nt K-vitamiini antagonistid või otsesed suukaudsed antikoagulandid (DOAC), nagu trombiini inhibiitorid või Xa faktori inhibiitorid), trombotsüütide agregatsiooni vastaste ainetega, trombolüütiliste ainetega (nagu urokinaas), koe plasminogeeni aktivaator (t-PA) (nt alteplaas) või hepariiniga nõuab hoolikat kaalumist ja patsiendi hoolikalt kliinilist jälgimist.

Koagulopaatiatega patsiendid

Kaasuva hüübimishäirega (nt hemofiilia, teiste hüübimisfaktorite vaegus) patsiente peab Cablivi'ga ravi ajal hoolikalt kliiniliselt jälgima.

Kirurgilist ravi saavad patsiendid

Plaanilist kirurgilist ravi, invasiivset hambaravi protseduuri või teisi invasiivseid sekkumisi vajavat patsienti peab nõustama, et ta teavitaks arsti või hambaarsti ravist kaplatsizumabiga, ja ravi on soovitatav lõpetada vähemalt 7 päeva enne plaanitud sekkumist. Patsient peab ka ravi kaplatsizumabiga juhendavat arsti plaanilisest protseduurist teavitama. Kui kirurgilise veritsuse risk on lahenenud ning ravi kaplatsizumabiga on taaslustatud, tuleb patsienti hoolikalt jälgida veritsuse nähtude suhtes.

Erakorralise kirurgilise protseduuri vajadusel on soovitatav kaaluda von Willebrandi faktori kontsentraadi kasutamist hemostaasi korrigeerimiseks.

Raske maksakahjustus

Nõuetekohaseid uuringuid kaplatsizumabiga ei ole ägeda või kroonilise raske maksakahjustusega patsientidel läbi viidud ning andmeid nende erirühmade ravist kaplatsizumabiga ei ole. Cablivi kasutamine selles populatsioonis nõuab kasu/riski hindamist ja hoolikalt kliinilist jälgimist.

Naatriumi sisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeuuringuid, mis hindavad kaplatsizumabi kasutamist koos suukaudsete antikoagulantidega (nt K-vitamiini antagonistid, otsesed suukaudsed antikoagulandid, nt trombiini inhibiitorid või Xa faktori inhibiitorid), trombotsüütide agregatsiooni vastaste ainetega, trombolüütiliste ainetega (nt urokinaas, tPA (nt alteplaas)) või hepariiniga ei ole läbi viidud (vt lõik 4.4, „Suukaudsete antikoagulantide, trombotsüütide agregatsiooni vastaste ainete, trombolüütiliste ainete või hepariini samaaegne manustamine“).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kaplatsizumabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Katsed merisigadega näitasid, et kaplatsizumab ei mõjutanud tiineid emaseid ega looteid (vt lõik 5.3). Ettevaatuse mõttes on eelistatav vältida Cablivi kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Kaplatsizumabi kasutamise kohta imetavatel naistel andmed puuduvad. Ei ole teada, kas kaplatsizumab eritub rinnapiima. Riski lapsele ei saa välistada. Tuleb otsustada rinnapiimaga toitmise katkestamine või ravist hoidumine/ravi katkestamine, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Kaplatsizumabi mõju inimeste viljakusele ei ole teada. Toksikoloogia loomkatsetes ei täheldatud kaplatsizumabi mõju isaste ja emaste fertiilsusnäitajatele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Cablivi ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes TITAN ja HERCULES olid ninaverejooks, peavalu ja igemete veritsus. Kõige sagedasem tõsine kõrvaltoime oli ninaverejooks.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on esitatud MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Esinemissageduse määratlus on järgmine: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimete loetelu uuringutes TITAN ja HERCULES

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Ajuinfarkt
Silma kahjustused		Silmaverejooks*
Vaskulaarsed häired		Hematoom*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Epistaksis*	Düspnoe, hemoptüüs*
Seedetrakti häired	Veritsus igemetest*	Hematomees*, hematokeesia, meleena*, seedetrakti ülaosa verejooks*, hemorroidaalne verejooks*, pärasooleverejooks*, kõhuseina hematoom*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Urtikaaria	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Müalgia
Neerude ja kuseteede häired		Hematuuria*

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Menorraagia*, vaginaalne verejooks*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Pürektsia, kurnatus	Süstekoha verejooks*, süstekoha sügelus, süstekoha erüteem, süstekoha reaktsioon
Vigastus, mürgitus ja protseduuri tüsistused		Subarahnoidaalne verejooks*

* Veritsusjuhtumid: vt altpoolt

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Veritsus

Kliinilistes uuringutes tekkisid veritsusjuhud erinevates organsüsteemides ega sõltunud ravi kestusest. Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud suurtest veritsustest, kaasa arvatud eluohtlikud ja surmaga lõppenud veritsused kaplatsizumabiga ravitud patsientidel, peamiselt neil, kes kasutasid samaaegselt trombotsüütide agregatsiooni vastaseid aineid või antikoagulanste. Kliiniliselt olulise aktiivse veritsuse korral kaalu ge meetmeid, mida on kirjeldatud lõikudes 4.4 ja 4.9.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral on kaplatsizumabi farmakoloogilisest toimest lähtuvalt suurenenud veritsusrisk. Soovitav on hoolikas jälgimine veritsuse nähtude ja sümptomite osas (vt lõik 4.4.).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised tromboosivastased ained; ATC-kood: B01AX07.

Toimemehhanism

Kaplatsizumab on humaniseeritud bivalentne nanokeha, koosnedes kahest identsest humaniseeritud ühikust (PMP12A2hum1), mis on geneetiliselt seotud kolm-alaniin linkeriga ning on sihitud von Willebrandi faktori A1-domeenile, pärssides von Willebrandi faktori ja trombotsüütide vahelist vastasmõju. Kaplatsizumab ennetab seetõttu omandatud trombootilisele trombotsütopeenilisele purpurile iseloomulikku ülisuurt trombotsüütide adhesiooni, mida vahendab von Willebrandi faktor. Samuti mõjutab see von Willebrandi faktori vastuvõtlikkust, viies von Willebrandi faktori antigeeni üldtaseme mööduva vähenemiseni ning kaasuvalt FVIII:C taseme vähenemiseni ravi ajal.

Farmakodünaamilised toimed

Sihtmärgi pärssimine

Kaplatsizumabi farmakoloogilist toimet sihtmärgi pärssimisele hinnati von Willebrandi faktori aktiivsuse kahe biomarkeriga: ristotsetiin-indutseeritud trombotsüütide agregatsioon (RIPA) ja ristotsetiini kofaktor (RICO). Von Willebrandi faktori poolt vahendatud trombotsüütide agregatsiooni täielikku pärssimist kaplatsizumabi poolt näitab RIPA ja RICO tasemete vähenemine vastavalt alla 10% ja 20%. Kõik kliinilised uuringud kaplatsizumabiga näitasid RIPA ja/või RICO tasemete kiiret vähenemist pärast ravi alustamist koos taastumisega algtasemele 7 päeva jooksul pärast ravi katkestamisest. 10 mg subkutaanne manustamine omandatud trombootilise trombotsütopeenilise

purpuriga patsientidele põhjustas von Willebrandi faktori poolt vahendatud trombotsüütide agregatsiooni täieliku pärssumise, mida tõendas RICO < 20% tase läbi kogu raviperioodi.

Sihtmärgi vastuvõtlikkus

Kaplatsizumabi farmakoloogilist toimet sihtmärgi vastuvõtlikkusele mõõdeti, kasutades biomarkeritena von Willebrandi faktori antigeeni ja VIII faktori hüübimisaktiivsust (FVIII:C). Pärast kaplatsizumabi korduvat manustamist täheldati kliinilistes uuringutes von Willebrandi faktori antigeenitaseme 30%...50% vähenemist, mis jõudis maksimumini 1...2 ravipäevaga. Von Willebrandi faktor toimib VIII faktori kandjana, mistõttu oli von Willebrandi faktori antigeenitaseme languse tulemuseks sarnane FVIII:C taseme langus. Von Willebrandi faktori antigeeni ja FVIII:C tasemete vähenemine oli mõõduv ja algtasemed taastusid pärast ravi katkestamist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kaplatsizumabi efektiivsus ja ohutus aTTP episoodiga täiskasvanutel tehti kindlaks 3 juhuslikustatud kontrolliga uuringus: III faasi uuring ALX0681-C301 HERCULES, III faasi uuring ALX0681-C302 Post-HERCULES ja II faasi uuring ALX-0681-2.1/10 TITAN.

Efektiivsus

Uuring ALX0681-C301 (HERCULES)

Selles topeltpimemeetodil platseebokontrolliga uuringus juhuslikustati omandatud trombootilise trombotsütopeenilise purpuri (aTTP) episoodiga patsiendid suhtes 1:1 manustama kas kaplatsizumabi või platseebot lisaks igapäevastele vereplasma vahetustele ja immunosupressioonile. Enne uuringu esimest vereplasmavahetust said patsiendid ühe intravenoosse boolusinjeksioonina kas 10 mg kaplatsizumabi või platseebot. Sellele järgnesid igapäevased subkutaansed süstid 10 mg kaplatsizumabiga või platseeboga pärast iga vereplasmavahetuse lõpetamist kogu igapäevase vereplasmavahetuse perioodi vältel ja 30 päeva pärast seda. Kui selle raviperioodi lõpus oli tõendeid haiguse aktiivsuse püsimisest (mis otseselt viitab kordumise riskile), võis ravi pikendada nädala kaupa maksimaalselt 4 nädalat koos immunosupressiooni optimeerimisega. Kui uuringuravimi kasutamise ajal ilmnis haiguse taastekke, viidi patsiendid üle avatud ravile kaplatsizumabiga. Neid raviti taas kogu igapäevase vereplasma vahetusperioodi lõpuni ja 30 päeva pärast seda. Kui selle raviperioodi lõpus oli tõendeid haiguse aktiivsuse püsimisest, võis avatud ravi kaplatsizumabiga pikendada nädala maksimaalselt 4 nädalat, optimeerides samas ka immunosupressiooni. Patsiente jälgiti 1 kuu pärast ravi lõpetamist. Kui jälgimisperioodi vältel haigus taastekkis (st pärast kõigi uuringuravimite kasutamise lõpetamist), siis ravi uuringuravimiga ei taasalustatud ning taastekkinud haigust raviti standardraviga.

Antud uuringus juhuslikustati 145 aTTP episoodiga patsienti (72 manustasid kaplatsizumabi ja 73 platseebot). Patsientide vanus jäi vahemikku 18...79 aastat, keskmine vanus oli 46 aastat. Pooltel patsientidel oli nende esimene aTTP episood. Haiguse algtaseme näitajad olid aTTP'le iseloomulikud.

Topeltpimemeetodi perioodil oli kaplatsizumabiga ravi mediaankestus 35 päeva.

Ravi tulemusel kaplatsizumabiga vähenes oluliselt trombotsüütide arvu ravivastuse saavutamise aeg ($p < 0,01$). Kaplatsizumabiga ravitud patsiendid saavutasid igal ajahetkel 1,55 korda suurema tõenäosusega trombotsüütide arvu ravivastuse, võrreldes platseeboravi saanud patsientidega.

Kaplatsizumabiga ravi tulemuseks oli 74% langus liittulemusnäitajas, mis koosnes aTTP-ga seotud põhjusel surnud patsientide (0/72; platseebo 3/73), aTTP ägenemisega patsientide (3/72; platseebo 28/73) või vähemalt ühe suure tromboembooliajuhuga patsientide (6/72; platseebo 6/73) osakaalust uuringuravi vältel ($p < 0,0001$). Uuringuravi vältel kaplatsizumabi rühmas surmajuhtumeid ei olnud, platseeborühmas oli neid 3.

aTTP taastekkega (ägenemine või relaps) patsientide osakaal kogu uuringuperioodil (k.a 28-päevane järelkontrolli periood pärast uuringuravimi manustamise lõppu) oli kaplatsizumabi rühmas 67% madalam (9/72; taasteke: 6/72) kui platseeborühmas (28/73, taasteke 0/73; $p < 0,001$).

Ükski kaplatsizumabiga ravitud patsientidest (0/72) ei olnud ravi suhtes refraktaarne (määratletud kui trombotsüütide arvu kahekordistumise puudumine pärast 4-päevast standardravi ja LDH tõus), võrreldes kolme patsiendiga platseeborühmas (3/73).

Ravi kaplatsizumabiga vähendas vereplasmavahetusega päevade keskmist arvu, kasutatud vereplasma mahtu, intensiivraviosakonnas viibimise keskmist kestust ja haiglaravi keskmist kestust uuringuravi ajal.

Tabel 2. Vereplasmavahetusega päevade arvu, kasutatud vereplasma kogumahu, haiglas ja intensiivraviosakonnas viibitud päevade arvu kokkuvõtte ravikavatsuslikus (ITT) populatsioonis

		Platseebo	Kaplatsizumab
Vereplasmavahetusega päevade arv	Patsientide arv Keskmine (standardviga)	73 9,4 (0,81)	71 5,8 (0,51)
Kasutatud vereplasma kogumaht (liitrid)	Patsientide arv Keskmine (standardviga)	73 35,93 (4,17)	71 21,33 (1,62)
Haiglaravi kestus (päevad)	Patsientide arv Keskmine (standardviga)	73 14,4 (1,22)	71 9,9 (0,70)
Aeg intensiivravi osakonnas (päevad)	Patsientide arv Keskmine (standardviga)	27 9,7 (2,12)	28 3,4 (0,40)

Uuring ALX0681-C302 (Post-HERCULES)

Uuring Post-HERCULES oli III faasi jätku-uuring kestusega 36 kuud, mis järgnes uuringule HERCULES (põhiuuring), et hinnata pikaajalisi tulemusi ning ohutust ja efektiivsust kaplatsizumabi korduval kasutamisel patsientidel, kellel esines aTTP taasteke. Kokku 104 patsienti 108-st, kes olid läbinud põhiuuringu (75 patsienti, kes said kaplatsizumabi uuringus HERCULES, kellest 49 patsiendil ei olnud esinenud aTTP taasteket enne uuringusse Post-HERCULES kaasamist, ning 29 patsienti, kes said uuringus HERCULES vaid standardravi), sisenes uuringusse Post-HERCULES, milles patsiendid käisid kaks korda aastas visiitidel. Patsiendid võisid saada avatud ravi kaplatsizumabiga aTTP taastekke raviks koos standardraviga.

Kokku esines 19 patsiendil vähemalt 1 aTTP taasteke ning kuuel patsiendil oli 2. taasteke. Patsientidel, kes said taastekke raviks kaplatsizumabi, olid uuringu lõpus kõik aTTP esimese taastekke episoodiga seotud nähud taandunud või taandumas.

Kaplatsizumabi korduva ravi üldine ohutusprofiil oli kooskõlas aTTP teistes kliinilistes uuringutes täheldatuga.

Immunogeensus

Kliinilistes uuringutes tekkisid raviga seoses ravimivastased antikehad kuni 11% patsientidest. Mõju kliinilisele tõhususele ei täheldatud ning tõsiseid kõrvaltoimeid seoses ravimivastaste antikehadega ei leitud.

Lapsed

Teavet kasutamisest lastel vt lõik 4.2 ning mudel- ja simulatsioonuuringu tulemusi lastel vt lõik 5.2. Kliinilised andmed laste kohta puuduvad.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kaplatsizumabi farmakokineetikat on uuritud tervetel isikutel pärast üht intravenoosset infusiooni ning pärast üht ja korduvat subkutaanset süsti. Farmakokineetikat omandatud trombootilise

trombotsütopeenilise purpuriga patsientidel on uuritud pärast üht intravenooset ja korduvat subkutaanset süsti.

Kaplatsizumabi farmakokineetika ei ole ilmselt annusest sõltuv, nagu näitab seondumine toime sihtkohaga. Tervetel vabatahtlikel, kellele manustati kaplatsizumabi subkutaanselt 10 mg ööpäevas, täheldati maksimaalset kontsentratsiooni 6...7 tundi pärast annustamist ning püsikontsentratsioon koos minimaalse kuhjumisega saavutati pärast esimest manustamist.

Imendumine

Pärast subkutaanset manustamist imendub kaplatsizumab süsteemses vereringes kiiresti ja peaaegu täielikult (arvestuslik $F > 0,901$).

Jaotumine

Pärast imendumist seondub kaplatsizumab toime sihtkohaga ja jaotub läbivoolutatud organitesse hästi. aTTP'ga patsientidel oli tsentraalne jaotusruumala hinnanguliselt 6,33 l.

Biotransformatsioon ja eritumine

Kaplatsizumabi farmakokineetika sõltub toime sihtkohaks oleva von Willebrandi faktori avaldumisest. Von Willebrandi faktori antigeeni kõrgem tase, nt aTTP'ga patsientidel, suurendab vereringes püsivat ravimi-sihtkoha kompleksi fraktsiooni. Seetõttu on kaplatsizumabi $t_{1/2}$ sõltuv kontsentratsiooni- ja toime sihtkoha tasemest. Toime sihtkohaga seondunud kaplatsizumab kataboliseerub eeldatavalt maksas, seondumata kaplatsizumabi eritumine toimub eeldatavalt neerude kaudu.

Omadused erirühmades

Kaplatsizumabi farmakokineetika määrati kindlaks, kasutades populatsiooni farmakokineetilist analüüsi. Kehakaal mõjutas kaplatsizumabi farmakokineetikat (vt allpool lõik „Lapsed“). Uuriti erinevate alampopulatsioonide erinevusi. Uuritud populatsioonides ei mõjutanud sugu, vanus, veregrupp ega rass kaplatsizumabi farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral.

Neeru- või maksakahjustus

Maksa- või neerukahjustuse mõju kaplatsizumabi farmakokineetikale ei ole vormikohaselt uuritud. Populatsiooni farmakokineetika/farmakodünaamika mudelis oli neerutalitlusel (kreatiniini kliirens) statistiliselt oluline mõju, mille tulemuseks oli prognoositud süsteemse saadavuse (AUCss) piiratud tõus raske neerukahjustuse korral. Kliinilises uuringus trombootilise trombotsütopeenilise purpuriga patsientidega ei täheldatud kõrvaltoimete riski suurenemist neerukahjustusega patsientidel.

Lapsed

Täiskasvanute kliiniliste uuringute koondandmete põhjal koostati farmakokineetika ja farmakodünaamika populatsioonimudel, mis kirjeldas kaplatsizumabi ja von Willebrandi faktori antigeeni (vWF:Ag) vahelist koosmõju erinevates täiskasvanute populatsioonides pärast kaplatsizumabi erinevate annuste intravenooset ja subkutaanset manustamist. Selle farmakokineetika/farmakodünaamika mudeliga tehtud simulatsioonid 2...18-aastaste laste kohta ennustasid, et süsteemne saadavus ja vWF:Ag supressioon on eeldatavasti sarnased täiskasvanute omadega, kui lastele kehakaaluga ≥ 40 kg manustatav annus on 10 mg/ööpäev ning lastele kehakaaluga < 40 kg manustatav annus on 5 mg/ööpäev.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kooskõlas toimemehhanismiga on kaplatsizumabi toksikoloogilised uuringud näidanud suurenenud veritsusriski merisigadel (hemorraagiline nahaaluskude süstekohal) ning jaava makaakidel (hemorraagiline nahaaluskude süstekohal, ninaverejooks, suuremahulisem menstruatsiooniveritsus, hematoomid loomade hooldamise või eksperimentaalprotseduuride läbiviimise asukohtadel, pikemaajalisem veritsus süstekohal). Lisaks täheldati farmakoloogilist von Willebrandi faktori antigeeni ja FVIII:C taseme langust jaava makaakidel ning vähemal määral FVIII:C langust merisigadel.

Embrüofetaalse arengu loomkatsetes merisigadega ei tuvastatud toksilisusi. Toksikokineetiline jätkukatse tiinete merisigadega hindas kaplatsizumabiga kokkupuudet tiinetel emastel ja loodetel. Tulemused näitasid kaplatsizumabiga kokkupuudet emastel ning palju vähemal määral ka loodetel, toimetest loote arengule ei teatatud. Kaplatsizumabiga kokkupuute mõju primaatide ja inimeste loodetele on teadmata, sest Fc-osata valgud ei tungi eeldatavalt vabalt läbi platsentaarbarjääri.

Kaplatsizumabi mutageense potentsiaali hindamiseks ei ole uuringuid läbi viidud, sest sellised analüüsid ei ole bioloogilise toime osas asjakohased. Kartsinogeensusriski hindamise alusel ei loetud spetsiaalseid uuringuid vajalikeks.

Spetsiaalseid loomkatseid kaplatsizumabi toime hindamiseks isaste ja emaste viljakusele ei ole läbi viidud. Korduvannuse toksilisuse testides jaava makaakidega ei täheldatud kaplatsizumabi toimet isaste viljakusparameetritele (munandi suurus, sperma funktsioon, munandite ja munandimanuste histopatoloogiline analüüs) ega emaste viljakusparameetritele (paljunemisorganite histopatoloogiline analüüs, perioodiline vaginaalne tsütoloogia).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

Sahharoos
Veevaba sidrunhape (E 330)
Trinaatriumtsitraatdihüdraat (E 331)
Polüsorbaat 80

Lahusti

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi Cablivi't teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

5 aastat.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 4 tunni vältel temperatuuril 25 °C.

Kui manustamiskõlblikuks muutmise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada.

Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Cablivi't võib säilitada temperatuuril mitte üle 25 °C ühekordse perioodina kuni 2 kuud, aga mitte üle kõlblikkusaja möödumise. Ärge pange Cablivi't külmkappi tagasi pärast toatemperatuuril hoidmist.

Säilitamistingimusi pärast manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pulber

Viaal (I tüüpi klaas) punnkorgiga (butüülkumm), kattega (alumiinium) ja korgiga (polüpropüleen), mis sisaldab 10 mg kaplatsizumabi.

Lahusti

Süstel (I tüüpi klaasist kolbampull, mis on suletud bromobutüülkummist punnkorgiga), mis sisaldab 1 ml süstevett.

Pakendi suurus

- Üksikpakend, mis sisaldab 1 viaali pulbriga, 1 süstlit lahustiga, 1 viaaliadapterit, 1 hüpodermilist nõela (30 G) ja 2 alkoholiga immutatud vatipatja.
- Mitmikpakend 7 üksikpakendiga.
- Mitmikpakend, mis sisaldab 7 viaali pulbriga, 7 süstlit lahustiga, 7 viaaliadapterit, 7 hüpodermilist nõela (30 G) ja 14 alkoholiga immutatud vatipatja.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Nii intravenoosse kui ka subkutaanse manustamise puhul tuleb viaalis olev pulber manustamiskõlblikuks muuta, kasutades viaaliadapterit ja süstlis olevat lahustit. Lahusti tuleb lisada aeglaselt ning seda tuleb segada õrnalt, et vältida lahuse vahutamist. Laske süstliga ühendatud viaalil toatemperatuuril seista 5 minutit.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on selge, värvitu või kergelt kollakas. Veenduge, et lahuses puuduvad osakesed. Kui lahuses on osakesi, ärge seda kasutage.

Kandke kogu manustamiskõlblikuks muudetud lahus tagasi klaassüstlasse ning manustage koheselt kogu süstla maht (vt lõik 6.3).

Cablivi on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31. august 2018
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 17. aprill 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Biooloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Cablivi turustamise algust igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja riikliku pädeva asutusega kokku leppima patsiendi ohutuskardi sisu ja vormi, k.a teabeedastusmeetodi ja -viisi ning kõik teised aspektid.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus Cablivi't turustatakse, varustatakse kõik Cablivi't kasutada võivad patsiendid/ hooldajad patsiendi hoiatuskaardiga, mis sisaldab järgmist peamist sõnumit:

- teavitada arste tõsise verejooksu episoodi riski leevendamiseks, eriti erakorralistes olukordades (nt õnnetused), et ravim blokeerib von Willebrandi faktorit.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cablivi 10 mg süstelahuse pulber ja lahusti
caplacizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pulbriga viaal sisaldab 10 mg kaplatsizumabi.
Üks süstel lahustiga sisaldab 1 ml süstevett.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, veevaba sidrunhape, trinaatriumtsitraadidihüdraat, polüsorbaat 80.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

Sisu:

1 viaal pulbriga
1 süstel lahustiga
1 steriilne viaaliadapter
1 steriilne nõel
2 alkoholiga immutatud vatipatja

Sisu:

7 viaali pulbriga
7 süstlit lahustiga
7 steriilset viaaliadapterit
7 steriilset nõela
14 alkoholiga immutatud vatipatja

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne ja subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Cablivi't võib hoida toatemperatuuril (mitte üle 25 °C) ühekordse perioodina kuni 2 kuud.

Külmkapist väljavõtmise kuupäev: _____

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Cablivi

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLINE KARP

Mitmikpakk (koos sinises raamis tekstiga)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cablivi 10 mg süstelahuse pulber ja lahusti
caplacizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pulbriga viaal sisaldab 10 mg kaplatsizumabi.
Üks süstel lahustiga sisaldab 1 ml süstevett.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, veevaba sidrunhape, trinaatriumtsitraatdihüdraat, polüsorbaat 80.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

Mitmikpakk: 7 pakki ühekordse annuse komplektiga.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne ja subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Cablivi't võib hoida toatemperatuuril (mitte üle 25 °C) ühekordse perioodina kuni 2 kuud.

Külmkapist väljavõtmise kuupäev: _____

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/18/1305/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Cablivi

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SISEMINE KARP

Mitmikpakk (ilma sinises raamis tekstita)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cablivi 10 mg süstelahuse pulber ja lahusti
caplacizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pulbriga viaal sisaldab 10 mg kaplatsizumabi.
Üks süstel lahustiga sisaldab 1 ml süstevett.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, veevaba sidrunhape, trinaatriumtsitraatdihüdraat, polüsorbaat 80.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

Sisu:

- 1 viaal pulbriga
- 1 süstel lahustiga
- 1 steriilne viaaliadapter
- 1 steriilne nõel
- 2 alkoholiga immutatud vatipatja

Osa mitmikpakist, ei saa müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne ja subkutaanne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Cablivi't võib hoida toatemperatuuril (mitte üle 25 °C) ühekordse perioodina kuni 2 kuud.

Külmkapist väljavõtmise kuupäev: _____

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/18/1305/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Cablivi

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Cablivi 10 mg süstelahuse pulber
caplacizumabum
i.v./s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
LAHUSTISÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Cablivi lahusti

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml süstevesi

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Cablivi 10 mg süstelahuse pulber ja lahusti kaplatsizumab (*caplacizumabum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Cablivi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Cablivi kasutamist
3. Kuidas Cablivi't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Cablivi't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Cablivi ja milleks seda kasutatakse

Cablivi sisaldab toimeainena kaplatsizumabi. Seda kasutatakse **omandatud trombootilise trombotsütopeenilise purpuri** episoodi raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest, kehakaaluga üle 40 kg. See on harvaesinev verehüübimishäire, mille puhul väikestes veresoontes moodustuvad verehüübed. Need hüübed võivad ummistada veresooni ja kahjustada aju, südant, neere või teisi elundeid. Cablivi takistab nende verehüüvete teket, peatades trombotsüütide kokkukleepumise. Seda tehes vähendab Cablivi omandatud trombootilise trombotsütopeenilise purpuri uue episoodi tekkimise ohtu peatselt pärast esimest.

2. Mida on vaja teada enne Cablivi kasutamist

Cablivi't ei tohi kasutada

- kui olete kaplatsizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Öelge oma arstile, kui

- teil on rohkesti veritsusi või tekivad ebatavalised sümptomid, nagu peavalu, hingeldus, väsimus või minestamine, mis võivad viidata tõsisele sisemisele veritsusele; teie arst võib paluda teil ravi lõpetada; arst ütleb, millal te võite ravi uuesti alustada;
- te kasutate ravimeid, mis ennetavad või ravivad verehüübeid, nagu varfariin, hepariin, rivaroksabaan, apiksabaan; teie arst otsustab, kuidas teid tuleb ravida;
- te kasutate tromboosivastaseid aineid, nt aspiriini või madalmolekulaarset hepariini (mis ennetavad verehüübeid); teie arst otsustab, kuidas teid tuleb ravida;
- teil on mõni hüübimishaigus, nt hemofiilia; teie arst otsustab, kuidas teid tuleb ravida;
- teie maksatalitus oluliselt puudulik; teie arst otsustab, kuidas teid tuleb ravida;
- teil on planeeritud kirurgiline protseduur või hambaravi; teie arst otsustab, kas see tuleb edasi lükata või kas te peate ravi Cablivi'ga enne kirurgilist või hambaprotseduuri katkestama.

Lapsed ja noorukid

Cablivi't ei soovitata lastele vanuses alla 12 aasta ja kehakaaluga alla 40 kg.

Muud ravimid ja Cablivi

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Öelge oma arstile ka seda, kui kasutate mõnd antikoagulanti, nt K-vitamiini agoniste, rivaroksabaani või apiksabaani, mis ravivad verehüübeid, või tromboosivastaseid aineid, nt aspiriini või madala molekulmassiga hepariini, mis aitavad ära hoida verehüüvete teket.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või kavatsete rasestuda, teavitage sellest oma arsti. Cablivi't ei soovitata kasutada raseduse ajal.

Öelge oma arstile, kui te imetate last. Teie arst nõustab, kas te peate imetamise katkestama või lõpetama Cablivi kasutamise, arvestades imetamise kasu teie lapsele ja Cablivi kasu teile.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Cablivi ei mõjuta eeldatavalt autojuhtimise või masinatega töötamise võimet.

Cablivi sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Cablivi't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ravi Cablivi'ga alustab verehaiguste alase kogemusega arst.

Soovituslik ravi on

- **esimene annus:**
 - 1 viaal, süstituna veeni tervishoiutöötaja poolt;
 - ravim manustatakse enne vereplasmavahetusega alustamist.
- **järgmised annused:**
 - 1 viaal üks kord ööpäevas subkutaanse süstina (kõhunaha alla);
 - subkutaanne süst tehakse pärast iga igapäevase vereplasmavahetuse lõpetamist;
 - pärast igapäevaste vereplasmavahetuste lõppu jätkub teie ravi Cablivi'ga vähemalt 30 päeva ning teile süstitakse üks kord ööpäevas 1 viaal ravimit;
 - teie arst võib paluda teil igapäevast ravi jätkata, kuni teie haiguse nähud on kadunud.

Teie arst võib otsustada, et teie või teie hooldaja võite ise Cablivi't süstida. Sellisel juhul õpetab arst või tervishoiutöötaja teid või teie hooldajat, kuidas Cablivi't manustada.

Kasutusjuhised

Esimese süsti Cablivi'ga teie veeni peab tegema tervishoiutöötaja. Juhised tervishoiutöötajatele Cablivi süstimiseks teie veeni on infolehe lõpus.

Kasutage igaks süstiks valmistumisel uut komplekti. Ärge püüdke Cablivi't süstida, kui tervishoiutöötaja ei ole seda teile õpetanud. Ärge kunagi kasutage komplekti teiseks süstiks.

1. samm. Puhastamine.

- Peske käed põhjalikult seebi ja veega.

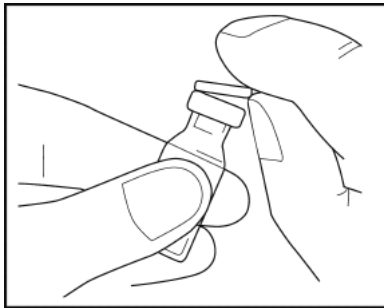
- Valmistage ette puhas sile pind, kuhu asetada komplekt.
- Veenduge, et teil on käepärast jäätmemahuti.

2. samm. Enne kasutamist.

- Veenduge, et komplekt on täielik.
- Kontrollige **aegumiskuupäeva (EXP)**. Ärge kasutage, kui aegumiskuupäev on möödunud.
- Ärge kasutage komplekti, kui esemete pakend on mingil moel kahjustatud.
- Asetage kõik komplekti osad puhtale siledale pinnale.
- Kui komplekti ei ole hoitud toatemperatuuril, siis võimaldage viaalil ja süstlal toatemperatuurini (15...25 °C) soojeneda, lastes neil mõned minutid toatemperatuuril seista. Ärge soojendage neid ühelgi teisel moel.

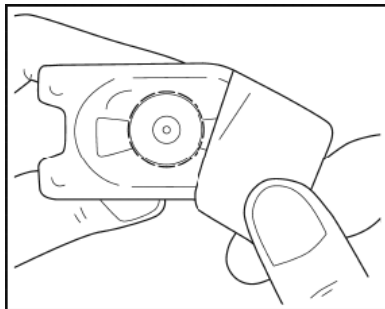
3. samm. Puhastage kummikork.

- Eemaldage viaalilt plastkate. Ärge kasutage viaali, kui roheline plastkate puudub.
- Puhastage paljastatud kummikork, kasutades üht kaasasolevat alkoholiga immutatud vatipatja, ja laske sellel paar sekundit kuivada.
- Pärast puhastamist ärge puudutage kummikorki ja ärge laske sellel puutuda ühegi pinna vastu.

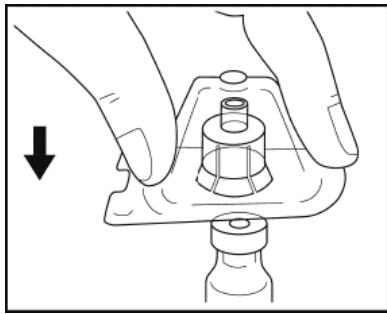


4. samm. Adapteri paigaldamine.

- Võtke pakendatud viaaliadapter ja eemaldage paberkate. Jätke adapter avatud plastpakendisse. Ärge puudutage adapterit ennast.

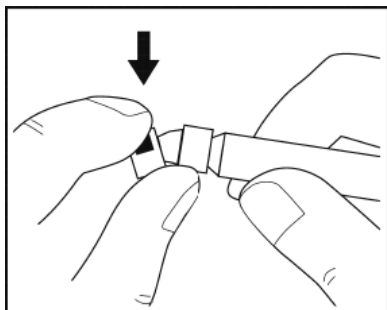


- Asetage adapter viaali kohale, hoides adapterit plastpakendis.
- Suruge tugevalt alla, kuni adapter kinnitub kohale ja adapteri oga tungib läbi kummikorgi. Jätke adapter viaali külge, **endiselt koos välispakendiga**.



5. samm. Valmistage süstal ette.

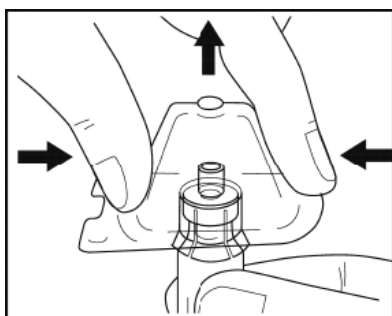
- Hoidke süstalt käes ja murdke teise käega ära valge kork.
- Ärge kasutage süstalt, kui see valge kork on puudu, lahti või kahjustatud.



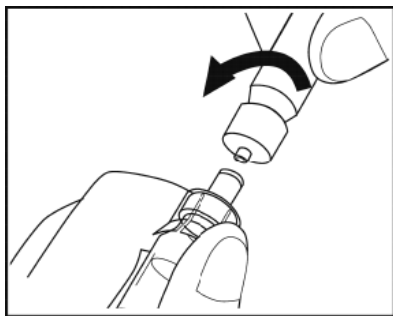
- **Ärge puudutage** süstlaotsa ja ärge laske sel puutuda kokku ühegi pinnaga.
- Asetage süstal puhtale siledale pinnale.

6. samm. Ühendage süstal adapteri ja viaaliga.

- Võtke viaal koos selle küljes oleva adapteriga.
- Eemaldage adapterilt plastpakend, hoides viaali ühe käega, surudes adapteri pakendit teise käega külgedelt ja tõstes siis pakendit üles. Hoolitsege, et adapter ei tuleks viaali küljest lahti.

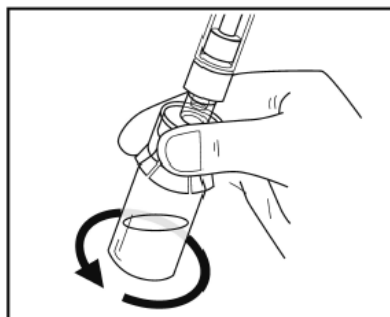
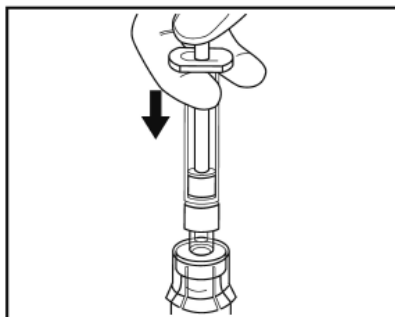


- Hoidke adapterit ja selle küljes olevat viaali ühe käega. Asetage süstla ots viaaliadapteri ühendusosale.
- Lukustage süstal õrnalt viaali külge, keerates seda päripäeva, kuni tunnete vastupanu.



7. samm. Valmistage ette lahus.

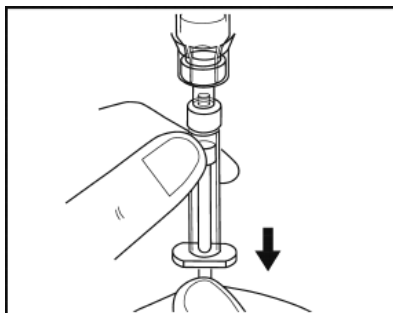
- Hoidke viaali pinnal püstiasendis, süstal suunaga allapoole.
- Suruge süstla kolbi aeglaselt alla, kuni süstal on tühi. Ärge eemaldage süstalt viaalilt.
- Hoidke süstalt endiselt viaaliadapteri küljes ja keerutage viaali õrnalt koos süstlaga, kuni pulber on lahustunud. Vältige vahutamist. **Ärge raputage** viaali.



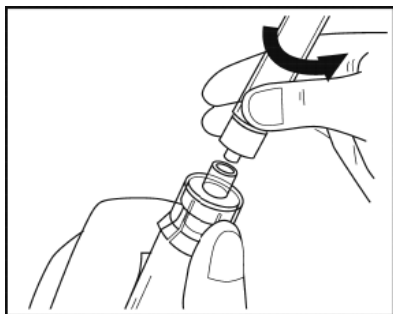
- Laske ühendatud süstlaga viaalil toatemperatuuril **5 minutit** püsti seista, et lahus saaks täielikult lahustuda. Kolb võib iseenesest üles tõusta – see on normaalne.
- Pärast 5 minuti möödumist asuge kohe 8. sammu juurde.

8. samm. Tõmmake lahus süstlasse.

- **Kontrollige lahust** osakeste suhtes. Kogu pulber peab olema lahustunud ja lahus peab olema selge.
- Vajutage süstla kolb aeglaselt täielikult alla.
- Keerake kogu tervik – viaal, adapter ja süstal – tagurpidi.
- Hoides vertikaalselt tõmmake kolb aeglaselt üles, et kogu lahus süstlasse viia. Ärge raputage seda.



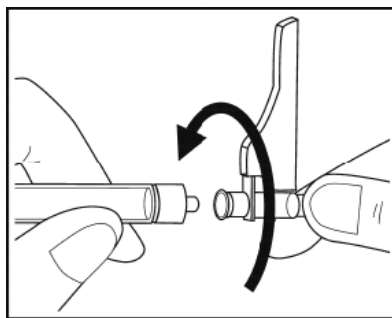
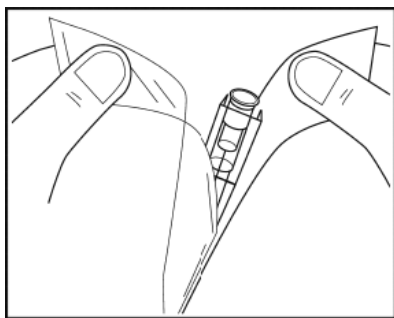
9. samm. Valmistage süstal manustamiseks ette.



- Keerake kogu tervik – viaal, adapter ja süstal – püstiasendisse (süstal üleval). Võtke täidetud süstal adapteri küljest lahti, hoides adapterit ühes käes ja keerates süstalt õrnalt vastupäeva.
- Pange viaal ja selle küljes olev adapter käepärast olevasse jäätmemahutisse.
- Ärge puudutage süstla otsa ja ärge laske sel kokku puutuda ühegi pinnaga. Asetage süstal puhtale siledale pinnale.
- Asuge 10. sammu juurde, et süstida kaplatsizumab kõhunaha alla. Juhised tervishoiutöötajatele Cablivi süstimise kohta veeni on infolehe lõpus.

10. samm. Nõela kinnitamine.

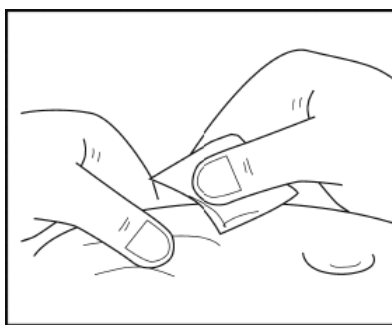
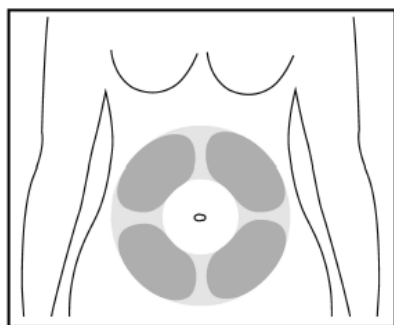
- Pakkige nõel lahti, rebides nõelapakendilt paberkate ja eemaldades sealt kaitsekattega nõela.



- Ärge eemaldage nõelakatet ja kinnitage nõel süstla külge seda päripäeva keerates, kuni tunnete vastupanu.
- Tõmmake nõela ohutuskaitse tagasi.
- **Kontrollige süstla sisu.** Ärge kasutage ravimit, kui näete hägusust, kloppe või midagi muud, mis tundub ebatavaline. Sellisel juhul võtke ühendust arsti või meditsiiniõega.

11. samm. Valmistage süstekoht nahaaluseks süstiks ette.

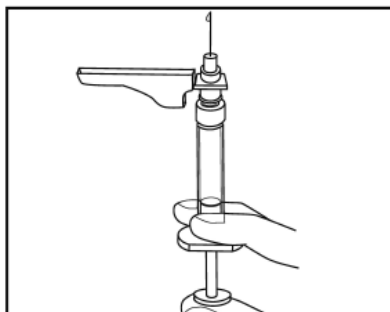
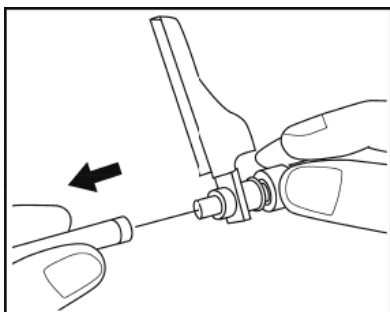
- Valige kõhul sobiv süstekoht nahaaluseks süstiks. Vältige naba ümbrust. Valige eelmise päevaga võrreldes erinev süstekoht, et lasta nahal pärast süsti taastuda.



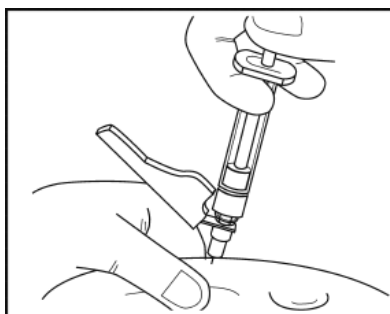
- Kasutage teist kaasasolevat alkoholiga immutatud vatipatja valitud süstekoha puhastamiseks.

12. samm. Manustamine.

- Eemaldage ettevaatlikult nõela kaitsekate ja visake minema. Veenduge, et nõel ei puutu enne süstimist mitte millegagi kokku.
- Hoidke süstalt silmade kõrgusel, nõel ülespidi.
- Eemaldage õhumullid, koputades sõrmega süstla küljele, nii et mullid tõusevad ülespoole. Seejärel vajutage aeglaselt kolbi, kuni nõela otsast väljub väike kogus vedelikku.
- Pigistage puhastatud nahk õrnalt pöidla ja nimetissõrme vahele ja moodustage volt.



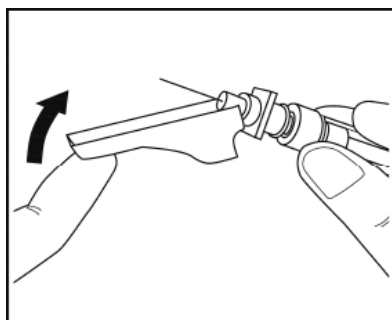
- Hoidke seda nahavolti kogu süstimise vältel kinni.
- Sisestage nõel kogu pikkuses nahavolti sellise nurga all, nagu joonisel näidatud.
- Vajutage kolb nii alla kui saate.



- Tõmmake nõel välja sama nurga all, nagu sisestasite. Ärge hõõruge süstimiskohta.

13. samm. Pärast manustamist.

- Kohe pärast süstimist pange kaitsekate nõela peale, kuni see kinnitub klõpsatusega.



- Pange süstal koos nõelaga jäätmemahutisse.

Kui te kasutate Cablivi't rohkem, kui ette nähtud

Üleannustamine on ebatõenäoline, sest viaal sisaldab vaid ühe annuse. Öelge oma arstile, kui arvate, et olete manustanud üledoosi.

Kui te unustate Cablivi't kasutada

Kui teil jääb annus vahele, siis manustage see, kui ettenähtud ajast ei ole möödunud üle 12 tunni. Kui annuse ettenähtud manustamisajast on möödunud üle 12 tunni, siis ärge manustage vahelejäanud annust, vaid süstige järgmine annus ettenähtud ajal.

Kui te lõpetate Cablivi kasutamise

Ravist maksimaalse kasu saamiseks peate te Cablivi't kasutama ettenähtud viisil ja nii kaua, nagu arst on öelnud. Palun rääkige oma arstiga enne ravi katkestamisest, sest liiga varane katkestamine võib põhjustada haiguse taastumise.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Järgmiste raskete kõrvaltoimete tekkimisel **võtke viivitamatult ühendust oma arstiga**.

- Pikaajaline või suuremahuline veritsus.
- Teie arst võib otsustada teid hoolikalt jälgimida või teie ravi muuta.

Kliinilises uuringus teatati kõrvaltoimetest järgmiste esinemissagedustega:

Väga sage, võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st:

- igemete veritsus,
- palavik,
- väsimus,
- peavalu,
- ninaverejooks,
- nõgestõbi.

Sage, võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st:

- veritsus silmast;
- veriokse;
- veri väljaheites;
- must, tõrvavärvi väljaheide;
- maoverejooks;
- veritsevad hemorroidid (pärakuveenide laiendid);
- verejooks pärasoolest;
- süstekoha reaktsioonid: lööve, sügelus ja veritsus;
- ajuverejooks, millest annab märku tõsine kiirelt algav peavalu, oksendamine, vähenenud teadvuse tase, palavik, mõnikord krambihood ja kaela kangus või kaelavalu;
- lihasevalu;
- rabandus;
- veri uriinis;
- väga tugev menstruatsiooniverejooks;
- verejooks tupest;
- verikõha;
- hingeldus;
- verevalumid.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Cablivi't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast "EXP". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Cablivi't võib hoida toatemperatuuril (mitte üle 25 °C) ühekordse perioodina kuni 2 kuud, aga mitte kõlblikkusaega ületades. Ärge pange Cablivi't külmkappi tagasi pärast toatemperatuuril säilitamist. Ärge hoidke kunagi temperatuuril üle 30 °C.

Ärge kasutage Cablivi't, kui täheldate lahuses enne manustamist osakesi või värvimuutusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Cablivi sisaldab

- **Pulbriviaal**
 - Toimeaine on kaplatsizumab.
 - Üks viaal sisaldab 10 mg kaplatsizumabi.
 - Teised koostisosad on sahharoos, veevaba sidrunhape, trinaatriumtsitraatdihüdraat (vt lõik 2 „Cablivi sisaldab naatriumi“) ja polüsorbaat 80.
- **Süstel**
 - Üks süstel sisaldab 1 ml süstevett.

Kuidas Cablivi välja näeb ja pakendi sisu

Cablivi tarnitakse:

- klaasviaalis valge pulbrina süstelahuse valmistamiseks ja
- süstlis süstevena pulbri lahustamiseks.

Pärast pulbri lahustamist lahustis on lahus läbipaistev, värvitu või kergelt kollakas.

Cablivi on saadaval:

- üksikpakend, mis sisaldab 1 viaali kaplatsizumabi pulbriga, 1 süstlit lahustiga, 1 viaaliadapterit, 1 nõela ja 2 alkoholiga immutatud vatipatja;
- mitmikpakend, milles on 7 üksikpakendit;
- mitmikpakend, mis sisaldab 7 viaali kaplatsizumabi pulbriga, 7 süstlit lahustiga, 7 viaaliadapterit, 7 nõela ja 14 alkoholiga immutatud vatipatja.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi 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

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

sanofi-aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

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.r.l.

Tel: 800 536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

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 S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi 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 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

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgnev teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Ravi alguses manustatava Cablivi intravenoosse boolussüsti peab tegema tervishoiutöötaja. Cablivi tuleb intravenosseks manustamiseks ette valmistada samamoodi nagu subkutaanseks (vt kasutusjuhised, sammud 1...9; lõik 3).

Cablivi't võib intravenoosselt manustada, ühendades ettevalmistatud süstla intravenoosse infusioonisüsteemi standardse *luer-lock* ühendusega või kasutades sobivat nõela. Süsteemi võib loputada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.