

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cablivi 10 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kuiva-aineinjektiopullo sisältää 10 mg kaplasitsumabia*.

Jokainen esitäytetty ruisku liuotinta sisältää 1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

* Kaplasitsumabi on humanisoitu bivalentti nanovasta-aine (Nanobody), joka on tuotettu *Escherichia coli* -bakteerissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Valkoinen kylmäkuivattu jauhe.

Liuotin on kirkas, väritön neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Cablivi on tarkoitettu aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille vähintään 40 kg painaville nuorille potilaille hankitun tromboottisen trombosytopeenisen purppura (aTTP) -vaiheen hoitoon yhdessä plasmanvaihdon ja immunosuppression kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Cablivi-hoidon aloittaa ja sitä valvoo lääkäri, joka on perehtynyt tromboottisia mikroangiopatioita sairastavien potilaiden hoitoon.

Annostus

Ensimmäinen annos

10 mg kaplasitsumabia injektiona laskimoon ennen plasmanvaihtoa.

Myöhemmät annokset

10 mg kaplasitsumabia kerran vuorokaudessa ihon alle jokaisen plasmanvaihdon jälkeen päivittäisen plasmanvaihtohoidon ajan. Plasmanvaihtohoidon päätyttyä 10 mg kaplasitsumabia kerran vuorokaudessa injektiona ihon alle 30 päivän ajan.

Jos tämän ajanjakson päättyessä on näyttöä siitä, että immunologinen tauti jatkuu, on suositeltavaa optimoida immunosuppressiohoito ja jatkaa kaplasitsumabihoitoa 10 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa ihon alle, kunnes taustalla olevan immunologisen taudin löydökset häviävät (esim. ADAMTS13-aktiivisuustaso normalisoituu pitkäkestoisesti).

Kliinisissä kokeissa kaplasitsumabia on annettu kerran vuorokaudessa enintään 71 peräkkäisen päivän ajan. Kaplasitsumabilla suoritetusta uusintahoidosta on saatavilla tietoja (ks. kohta 5.1).

Väliin jäänyt annos

Ensimmäinen kaplasitsumabiannos on annettava laskimoon ennen ensimmäistä plasmanvaihtoa. Jos ensimmäisen laskimoon annettavan kaplasitsumabiannoksen anto jää väliin ja plasmanvaihtohoito on jo annettu, ensimmäinen kaplasitsumabiannos on silti annettava laskimoon plasmanvaihdon päätyttyä ja seuraava annos on annettava ihon alle seuraavana päivänä tavanomaisen annostusaikataulun mukaisesti. Jos Cablivi-annos jää väliin, se voidaan antaa 12 tunnin sisällä. Jos on kulunut yli 12 tuntia siitä, kun annos olisi pitänyt antaa, väliin jäänyttä annosta EI pidä antaa, ja seuraava annos on annettava tavanomaisen annostusaikataulun mukaisesti.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Ks. kohdasta 4.4 erityisesti huomioon otettavat seikat potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Iäkkäät potilaat

Vaikka kaplasitsumabin käytöstä iäkkäille on vain vähän kokemusta, ei ole olemassa näyttöä, jonka perusteella annoksen muuttaminen tai erityiset varotoimet olisivat tarpeen iäkkäillä potilailla (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Kaplasitsumabin turvallisuutta ja tehoa pediatrien potilaiden hoidossa ei ole vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa. Cablivi-valmisteiden annostus vähintään 12-vuotiailla vähintään 40 kg painavilla nuorilla on sama kuin aikuisilla (ks. kohta 5.2). Cablivi-valmisteiden annostuksesta alle 40 kg painaville pediatrisille potilaille ei voida antaa suosituksia.

Antotapa

Ensimmäinen Cablivi-annos annetaan injektiona laskimoon. Myöhemmät annokset annetaan injektiona ihon alle vatsaan.

Injisointia napaa ympäröivälle alueelle on vältettävä, eikä myöhempiä injektioita pidä antaa samaan vatsan neljännekseen.

Potilas tai huoltaja voi injisoida lääkevalmisteiden, kun hänelle on neuvottu oikea ihon alle pistämisen tekniikka.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet Cablivi-valmisteiden saattamisesta käyttökuuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Verenvuoto

Cablivi suurentaa verenvuotoriskiä. Kaplasitsumabia saaneilla potilailla on ilmoitettu merkittäviä verenvuotoja, mukaan lukien henkeä uhkaavia ja kuolemaan johtaneita verenvuotoja. Merkittäviä verenvuotoja on ilmennyt enimmäkseen potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti verihiutaleiden estäjiä tai antikoagulantteja. Kaplasitsumabin käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on taustasairauksia, joihin saattaa liittyä suurentunut verenvuotoriski.

Kliinisesti merkittävän verenvuodon ilmetessä Cablivi-hoito on keskeytettävä. Tarvittaessa voidaan harkita von Willebrand -tekijän konsentraatin käyttöä hemostaasin korjaamiseksi. Cablivi-hoidon saa aloittaa uudelleen vain tromboottisten mikroangiopatioiden hoitoon perehtyneen lääkärin ohjeistuksen mukaan. Jos Cablivi-hoito aloitetaan uudelleen, potilasta on seurattava tarkasti verenvuodon merkkien varalta.

Samanaikainen suun kautta otettavien antikoagulanttien, verihiutaleiden estäjien, trombolyyttien tai hepariinin käyttö

Verenvuotoriski suurenee, jos Cablivi-valmistetta käytetään samanaikaisesti muiden sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka vaikuttavat hemostaasiin ja veren hyytymiseen. Hoidon aloittaminen tai jatkaminen suun kautta otettavilla antikoagulantteilla (esimerkiksi K-vitamiiniantagonisteilla tai suorilla antikoagulantteilla [DOAC], kuten trombiinin estäjillä tai hyytymistekijä Xa:n estäjillä), verihiutaleiden estäjillä, trombolyyteillä, kuten urokinaasilla, kudoksen plasminogeenin aktivaattorilla (tPA) (esimerkiksi alteplaasilla) tai hepariinilla edellyttää tarkkaa harkintaa ja tiivistä kliinistä seurantaa.

Potilaat, joilla on koagulopatioita

Jos potilaalla on taustasairautena koagulopatia (kuten hemofilia tai muu hyytymistekijävajaus), mahdollisen verenvuotoriskin suurenemisen vuoksi Cablivi-valmisteen käyttö edellyttää tiivistä kliinistä seurantaa.

Leikkauspotilaat

Jos potilaalle on tarkoitus tehdä elektiivinen leikkaus, invasiivinen hammashoitotoimenpide tai muu invasiivinen toimenpide, potilasta on kehoitettava kertomaan lääkärille tai hammaslääkärille, että hän käyttää kaplasitsumabia. Kaplasitsumabin käyttö suositellaan lopettamaan vähintään 7 vuorokautta ennen suunniteltua toimenpidettä. Potilaan on myös kerrottava suunnitellusta toimenpiteestä lääkärille, joka valvoo kaplasitsumabihoitoa. Kun leikkaukseen liittyvän verenvuodon riski on poistunut ja kaplasitsumabihoitoa jatketaan, potilasta on seurattava tarkasti verenvuodon merkkien varalta.

Jos kiireellinen leikkaus on tarpeen, suositellaan von Willebrand -tekijän konsentraatin käyttöä hemostaasin korjaamiseksi.

Vaikea maksan vajaatoiminta

Kaplasitsumabia koskevia varsinaisia tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa akuuttia tai kroonista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Tietoja kaplasitsumabin käytöstä näille potilasryhmille ei ole saatavilla. Cablivi-valmisteen käyttö näille potilasryhmille edellyttää hyöty-riskiarviointia ja tiivistä kliinistä seurantaa.

Natriumpitoisuus

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia, joissa olisi arvioitu kaplasitsumabin käyttöä suun kautta otettavien antikoagulanttien (esim. K-vitamiiniantagonistien, suorien antikoagulanttien [DOAC], kuten trombiinin estäjien tai hyytymistekijä Xa:n estäjien), verihiutaleiden estäjien, trombolyyttien, kuten

urokinaasin, tPA-valmisteiden (esimerkiksi alteplaasin) tai hepariinin kanssa ei ole tehty (ks. kohta 4.4 *Samanaikainen suun kautta otettavien antikoagulanttien, verihiutaleiden estäjien, trombolyyttien tai hepariinin käyttö*).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja kaplasitsumabin käytöstä raskaana oleville naisille. Marsuilla tehdyissä kokeissa ei ole havaittu kaplasitsumabin vaikuttavan emoihin eikä sikiöihin (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi on suositeltavaa välttää Cablivi-valmisteen käyttöä raskauden aikana.

Imetys

Ei ole olemassa tietoja kaplasitsumabin käytöstä imettäville naisille. Ei tiedetä, erittyykö kaplasitsumabi ihmisen rintamaitoon. Lapsen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko hoito, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Kaplasitsumabin vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei tunneta. Eläimillä tehdyissä toksikologisissa tutkimuksissa kaplasitsumabin ei havaittu vaikuttavan urosten ja naaraiden hedelmällisyysparametreihin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Cablivi-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset kliinisissä TITAN- ja HERCULES-tutkimuksissa olivat nenäverenvuoto, päänsärky ja ienverenvuoto. Yleisin vakava haittavaikutus oli nenäverenvuoto.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1 / 1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1 / 10\,000$, $< 1 / 1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1 / 10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1. Luettelo haittavaikutuksista TITAN- ja HERCULES-tutkimuksissa

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen
Hermosto	Päänsärky	Aivoinfarkti
Silmät		Silmäverenvuoto*
Verisuonisto		Hematooma*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäverenvuoto*	Dyspnea, hemoptyyysi*
Ruoansulatuselimistö	Ienverenvuoto*	Hematemeesi*, hematoketsia*, meleena*, ylemmän maha-suolikanavan verenvuoto*, pukamavuoto*, peräsuoliverenvuoto *, vatsanseinämän hematooma*
Iho ja ihonalainen kudosis	Urtikaria	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet		Hematuria*
Sukupuolielimet ja rinnat		Runsas kuukautisvuoto*, emätinverenvuoto*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume, väsymys	Injektiokohdan verenvuoto*, injektiokohdan kutina, injektiokohdan punoitus, injektiokohdan reaktio
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot		Subraknoidaalinen verenvuoto*

*Verenvuototapahtumat: katso jäljempänä

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

Verenvuoto

Kliinisissä tutkimuksissa verenvuototapahtumia ilmeni eri elinjärjestelmissä hoidon kestosta riippumatta. Kaplasitsumabia saaneilla potilailla on myyntiluvan myöntämisen jälkeen ilmoitettu merkittäviä verenvuotoja, mukaan lukien henkeä uhkaavia ja kuolemaan johtaneita verenvuotoja. Merkittäviä verenvuotoja on ilmennyt enimmäkseen potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti verihituleiden estäjiä tai antikoagulantteja. Kliinisesti merkittävän verenvuodon tapauksessa harkitse kohdissa 4.4 ja 4.9. esitettyjä toimenpiteitä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Kaplasitsumabin farmakologisen vaikutuksen perusteella yliannostukseen saattaa liittyä verenvuotoriskin suureneminen. Huolellinen verenvuodon merkkien ja oireiden seuranta on suositeltavaa. (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut antitromboottiset lääkeaineet, ATC-koodi: B01AX07.

Vaikutusmekanismi

Kaplasitsumabi on humanisoitu bivalentti nanovasta-aine (Nanobody), joka koostuu kahdesta identtisestä humanisoidusta rakenneosasta (PMP12A2hum1), jotka on geneettisesti liitetty toisiinsa kolmen alaniinin linkkerillä. Sen kohteena on von Willebrand -tekijän A1-domeeni ja se estää von Willebrand -tekijän ja verihiutaleiden välistä vuorovaikutusta. Näin kaplasitsumabi estää erittäin suuren von Willebrand -tekijän välittämää verihiutaleadheesiota, joka on tunnusomaista hankitulle tromboottiselle trombosytopeeniseen purppuralle. Se vaikuttaa myös von Willebrand -tekijän jakautumiseen ja eliminaatioon, mikä aiheuttaa von Willebrand -tekijän antigeenipitoisuuksien ohimenevää pienenemistä ja samanaikaisesti hyytymistekijä VIII:C:n pitoisuuksien pienenemistä hoidon aikana.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kohteen estäminen

Kaplasitsumabin farmakologista vaikutusta kohteen estämiseen arvioitiin kahdella von Willebrand -tekijän aktiivisuuden biomerkkiaineella: ristosetiinin indusoimalla verihiutaleaggregaatiolla (RIPA) ja ristosetiinikofaktorilla (RICO). Kaplasitsumabin aikaansaama von Willebrand -tekijän välittämän verihiutaleaggregaation täydellinen inhibitio näkyy RIPA-aggregaation vähenemisenä alle 10 %:iin ja RICO-pitoisuuden pienenemisenä alle 20 %:iin. Kaikissa kaplasitsumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa osoitettiin nopea RIPA- ja/tai RICO-arvojen pieneneminen hoidon aloittamisen jälkeen. Arvot palautuivat lähtötasolle 7 vuorokauden sisällä hoidon lopettamisesta. Hankittua tromboottista trombosytopeenistä purppuraa sairastavilla potilailla 10 mg:n annoksella ihon alle saatiin aikaan von Willebrand -tekijän välittämän verihiutaleaggregaation täydellinen inhibitio, jonka osoitti RICO-pitoisuuden pysyminen alle 20 %:ssa koko hoitojakson ajan.

Kohteen jakautuminen ja eliminaatio

Kaplasitsumabin farmakologista vaikutusta kohteen jakautumiseen ja eliminaatioon mitattiin käyttäen von Willebrand -tekijän antigeeniä ja hyytymistekijän VIII aktiivisuutta (hyytymistekijä VIII:C) biomerkkiaineina. Kun kaplasitsumabia annosteltiin toistuvasti kliinisissä tutkimuksissa, von Willebrand -tekijän antigeenin pitoisuuksien havaittiin pienenevän 30–50 %. Voimakkain pieneneminen saavutettiin 1–2 hoitovuorokauden sisällä. Koska von Willebrand -tekijä toimii hyytymistekijä VIII:n kantajana, pienentyneet von Willebrand -tekijän antigeenin pitoisuudet pienensivät vastaavasti hyytymistekijä VIII:C:n pitoisuuksia. von Willebrand -tekijän antigeenin ja hyytymistekijä VIII:C:n pitoisuuksien pieneneminen oli ohimenevää, ja pitoisuudet palautuivat lähtötasolle hoidon päätyttyä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kaplasitsumabin teho ja turvallisuus aikuisilla, joilla ilmeni hankittu tromboottinen trombosytopeeninen purppuravaihe, todettiin kolmessa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa: vaiheen III tutkimuksessa ALX0681-C301 ”HERCULES”, vaiheen III tutkimuksessa ALX0681-C302 ”Post-HERCULES” ja vaiheen II tutkimuksessa ALX-0681-2.1/10 ”TITAN”.

Teho

Tutkimus ALX0681-C301 (HERCULES)

Tässä kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa potilaat, joilla ilmeni hankittu tromboottinen trombosytopeeninen purppuravaihe, satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko kaplasitsumabia tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa tehtävän plasmanvaihdon ja immunosuppression lisäksi. Potilaat saivat yhtenä laskimobolusinjektiona 10 mg kaplasitsumabia tai lumelääkettä ennen tutkimuksen ensimmäistä plasmanvaihtoa. Tämän jälkeen annettiin 10 mg kaplasitsumabia tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa injektiona ihon alle kunkin plasmanvaihdon päätyttyä koko kerran vuorokaudessa annettavan plasmanvaihtohoidon ajan ja 30 päivän ajan sen jälkeen. Jos tämän hoitojakson lopussa todettiin näyttöä jatkuvasta taustalla olevan taudin aktiivisuudesta (mikä viittaa välittömään uusiutumisriskiin), hoitoa voitiin pidentää viikko kerrallaan enintään 4 viikkoa yhdessä immunosuppression optimoinnin kanssa. Jos uusiutuminen ilmeni tutkimushoidon aikana, potilas siirrettiin saamaan kaplasitsumabihoitoa. Potilasta hoidettiin uudelleen kerran vuorokaudessa annettavan plasmanvaihtohoidon ajan ja 30 päivän ajan sen jälkeen. Jos tämän hoitojakson lopussa todettiin näyttöä jatkuvasta taustalla olevasta taudista, avointa kaplasitsumabihoitoa voitiin pidentää viikko kerrallaan enintään 4 viikkoa yhdessä immunosuppression optimoinnin kanssa. Potilaita seurattiin yhden kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Jos seurantajakson aikana ilmeni uusiutuminen (kaiken tutkimuslääkehoidon lopettamisen jälkeen), tutkimuslääkkeen käyttöä ei aloitettu uudelleen ja uusiutumista hoidettiin tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

Tässä tutkimuksessa satunnaistettiin 145 potilasta, joilla ilmeni hankittu tromboottinen trombosytopeeninen purppuravaihe (72 potilasta satunnaistettiin saamaan kaplasitsumabia ja 73 saamaan lumelääkettä). Potilaat olivat iältään 18–79-vuotiaita, keskimääräinen ikä oli 46 vuotta. Puolella potilaista oli parhaillaan ensimmäinen hankittu tromboottinen trombosytopeeninen purppuravaihe. Sairauden ominaispiirteet lähtötilanteessa olivat tyypillisiä hankitulle tromboottiselle trombosytopeeniseen purppuralle.

Kaplasitsumabihoitoon mediaanikesto kaksoissokkoutetun jakson aikana oli 35 vuorokautta.

Kaplasitsumabihoito lyhensi tilastollisesti merkitsevästi verihituleiden määrää koskevaan vasteeseen kuluva aika ($p < 0,01$). Kaplasitsumabihoitoa saaneet potilaat saavuttivat 1,55 kertaa todennäköisemmin verihituleiden määrää koskevan vasteen minä tahansa ajankohtana verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin.

Kaplasitsumabihoito pienensi 74 % tutkimuksen yhdistetyssä päätetapahtumassa niiden potilaiden osuutta, joilla ilmeni hankittuun tromboottiseen trombosytopeeniseen purppuraan liittyvä kuolema (0/72, lumelääke 3/73), hankitun tromboottisen trombosytopeenisen purppuran paheneminen (3/72, lumelääke 28/73) tai vähintään yksi merkittävä tromboembolinen tapahtuma tutkimuslääkehoidon aikana (6/72, lumelääke 6/73) ($p < 0,0001$). Kaplasitsumabiryhmässä ei ollut kuolemantapauksia, ja lumelääkeryhmässä oli kolme kuolemantapausta tutkimuslääkehoitojakson aikana.

Koko tutkimusjakson aikana (mukaan lukien 28 vuorokauden seuranta tutkimuslääkehoidon lopettamisen jälkeen) niiden potilaiden osuus, joilla hankittu tromboottinen trombosytopeeninen purppura uusiutui (paheni tai relapsoi), oli 67 % pienempi kaplasitsumabiryhmässä (9/72; relapsi: 6/72) lumeryhmään verrattuna (28/73; relapsi 0/73) ($p < 0,001$).

Kaplasitsumabihoitoa saaneiden ryhmässä yhdelläkään potilaalla (0/72) ei ollut hoitoon reagoimatonta tautia (määriteltiin niin, että verihituleiden määrä ei ollut kaksinkertaistunut 4 vuorokautta kestäneen tavanomaisen hoidon jälkeen ja LDH-arvo oli kohonnut). Lumehoitoa saaneista potilaista kolmella tauti ei reagoinut hoitoon (3/73).

Kaplasitsumabihoito pienensi plasmanvaihtopäivien keskimääräistä lukumäärää, käytetyn plasman määrää, lyhensi keskimääräistä tehohoitojakson pituutta ja keskimääräistä sairaalahoidon pituutta tutkimuslääkehoitojakson aikana.

Taulukko 2. Yhteenveto plasmanvaihtopäivien lukumäärästä, käytetyn plasman määrästä sekä sairaalapäivien ja tehohoitopäivien lukumäärästä lähtöryhmien mukaisessa populaatiossa (ITT-populaatiossa)

		Lumelääke	Kaplasitsumabi
Plasmanvaihtopäivien lukumäärä (päivinä)	N keskiarvo (SE)	73 9.4 (0.81)	71 5.8 (0.51)
Käytetyn plasman määrä (litroina)	N keskiarvo (SE)	73 35.93 (4.17)	71 21.33 (1.62)
Sairaalahoitoon pituus (päivinä)	N keskiarvo (SE)	73 14.4 (1.22)	71 9.9 (0.70)
Tehohoitopäivien lukumäärä	N keskiarvo (SE)	27 9.7 (2.12)	28 3.4 (0.40)

N: arvioitujen potilaiden lukumäärä; SE: keskivirhe; ICU: tehohoito (Intensive Care Unit)

Tutkimus ALX0681-C302 (Post-HERCULES)

Post-HERCULES oli HERCULES-päätutkimuksen 36 kuukauden pituinen vaiheen III jatkotutkimus, jossa arvioitiin pitkän aikavälin hoitotuloksia sekä kaplasitsumabin toistuvan käytön turvallisuutta ja tehoa potilailla, joilla todettiin hankitun tromboottisen trombosytopeenisen purppuran uusiutuminen. Päätutkimuksessa loppuun asti jatkaneesta 108 potilaasta kaiken kaikkiaan 104 osallistui Post-HERCULES-tutkimukseen (75 oli saanut kaplasitsumabia HERCULES-tutkimuksessa, ja näistä 49:llä ei todettu hankitun tromboottisen trombosytopeenisen purppuran uusiutumista ennen Post-HERCULES-tutkimuksen mukaanottoa; 29 potilasta oli saanut HERCULES-tutkimuksessa ainoastaan tavanomaista hoitoa). Post-HERCULES-tutkimuksessa potilaat kävivät vastaanotolla kaksi kertaa vuodessa ja heillä oli mahdollisuus saada avoimessa tutkimusasetelmassa kaplasitsumabia hankitun tromboottisen trombosytopeenisen purppuran uusiutumisen hoitoon tavanomaisen hoidon lisäksi.

Yhteensä 19 potilaalla todettiin vähintään yksi hankitun tromboottisen trombosytopeenisen purppuran uusiutuminen, ja kuudella potilaalla hankittu tromboottinen trombosytopeeninen purppura uusiutui toisen kerran. Potilailla, jotka saivat kaplasitsumabia hankitun tromboottisen trombosytopeenisen purppuran uusiutumisen hoitoon, kaikki hankitun tromboottisen trombosytopeenisen purppuran ensimmäisen uusiutumisen aikana ilmenneet tapahtumat olivat tutkimuksen päättyessä joko korjautuneet tai korjautumassa.

Kaplasitsumabilla suoritettujen uusintahoidon turvallisuusprofiili oli kaiken kaikkiaan yhdenmukainen muissa hankittua tromboottista trombosytopeenista purppuraa koskevissa kliinisissä tutkimuksissa havaitun turvallisuusprofiilin kanssa.

Immunogeenisuus

Kliinisissä tutkimuksissa enintään 11 %:lle potilaista kehittyi hoidon seurauksena lääkevasta-aineita. Kliiniseen tehoon kohdistuvaa vaikutusta ei havaittu eikä vakavien haittatapahtumien todettu liittyvän näihin lääkevasta-aineasteisiin.

Pediatriset potilaat

Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa ja kohdasta 5.2 tulokset pediatriasia potilaita koskevista mallinnus- ja simulaatiotutkimuksista. Pediatriasia potilaita koskevia kliinisiä tietoja ei ole.

5.2 Farmakokinetiikka

Kaplasitsumabin farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä tutkittavilla laskimoon annetun kertainfuusion jälkeen ja ihon alle annettujen kertainjektion ja toistuvien injektioiden jälkeen.

Farmakokinetiikkaa on tutkittu hankittua tromboottista trombosytopeenistä purppuraa sairastavilla potilailla laskimoon annettavan kertainjektion jälkeen ja toistuvien ihon alle annettavien injektioiden jälkeen.

Kaplasitsumabin farmakokinetiikka ei vaikuttanut olevan annoksesta riippuvaista; sille oli tunnusomaista kohdevälitteinen jakautuminen ja eliminaatio. Terveillä vapaaehtoisilla, jotka saivat 10 mg kaplasitsumabia ihon alle kerran vuorokaudessa, huippupitoisuus havaittiin 6–7 tunnin kuluttua annoksen antamisesta. Vakaa tila saavutettiin ensimmäisen annoksen antamisen jälkeen ja kertyminen oli hyvin vähäistä.

Imeytyminen

Ihon alle annettu kaplasitsumabi imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti (arvioitu $F > 0,901$) systeemiseen verenkiertoon.

Jakautuminen

Imeytymisen jälkeen kaplasitsumabi sitoutuu kohteeseen ja jakautuu hyvin perfusoituneisiin elimiin. Hankittua tromboottista trombosytopeenistä purppuraa sairastavilla potilailla sentraaliseksi jakautumistilavuudeksi arvioitiin 6,33 litraa.

Biotransformaatio/eliminaatio

Kaplasitsumabin farmakokinetiikka riippuu kohteena olevan von Willebrand -tekijän ilmentymisestä. Suuret von Willebrand -tekijän antigeenin pitoisuudet, esimerkiksi hankittua tromboottista trombosytopeenistä purppuraa sairastavilla potilailla, suurentavat lääke-kohdekompleksin verenkierrossa pysyvää fraktiota. Kaplasitsumabin puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on näin ollen riippuvainen pitoisuudesta ja kohteen määrästä. Kohteeseen sitoutuvan kaplasitsumabin oletetaan kataboloituvan maksassa, kun taas sitoutumattoman kaplasitsumabin oletetaan poistuvan munuaisten kautta.

Ominaisuudet erityisryhmissä

Kaplasitsumabin farmakokinetiikka määritettiin populaatiofarmakokineettisellä analyysillä. Potilaan paino vaikutti kaplasitsumabin farmakokinetiikkaan (ks. jäljempänä *Pediatriset potilaat*). Eri alaryhmien eroja tutkittiin. Tutkituissa populaatioissa sukupuoli, ikä, veriryhmä ja rotu eivät vaikuttaneet kaplasitsumabin farmakokinetiikkaan kliinisesti merkittävästi.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Maksan ja munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksista kaplasitsumabin farmakokinetiikkaan ei ole tehty varsinaisia tutkimuksia. Populaatiofarmakokineettisessä/-farmakodynaamisessa mallissa munuaisten toiminnalla (kreatiniinipuhdistumalla) oli tilastollisesti merkitsevä vaikutus, joka sai aikaan ennustettavan altistuksen vähäisen suurenemisen vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. Tromboottista trombosytopeenistä purppuraa sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei todettu, että munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden haittatapahtumariski olisi suurentunut.

Pediatriset potilaat

Aikuisille tehtyjen kliinisten tutkimusten yhdistettyjen tulosten perusteella kehitettiin farmakokineettis-farmakodynaaminen populaatiomalli (PK/PD-malli), joka kuvaa kaplasitsumabin ja von Willebrand -tekijän antigeenin (vWF:Ag) välistä vuorovaikutusta eri aikuispopulaatioissa, kun eri suuruisia kaplasitsumabiannoksia annetaan laskimoon ja ihon alle. Vähintään 2- ja alle 18-vuotiaiden lasten osalta tämän PK/PD-mallin perusteella tehdyt simulaatiot ennustivat, että altistuksen vWF:Ag:lle ja vWF:Ag:n suppression odotetaan olevan samankaltaisia kuin aikuisilla, kun ≥ 40 kg painaville lapsille käytetään annosta 10 mg/vrk ja kun < 40 kg painaville lapsille käytetään annosta 5 mg/vrk.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vaikutusmekanismin mukaisesti kaplasitsumabilla tehdyt toksikologiset tutkimukset ovat osoittaneet suurentuneen verenvuototaipumuksen marsuilla (ihonalaisen kudoksen verenvuoto injektiokohdissa) ja cynomolgus-apinoilla (ihonalaisen kudoksen verenvuoto injektiokohdissa, nenäverenvuoto, lisääntynyt kuukautisvuoto, hematooma kohdissa, jotka liittyvät eläimen käsittelyyn tai koetoimenpiteisiin, pitkittynyt verenvuoto injektiokohdissa). Lisäksi havaittiin farmakologiaan liittyvää von Willebrand -tekijän antigeenin vähenemistä ja sen seurauksena hyytymistekijä VIII:C:n vähenemistä cynomolgus-apinoilla sekä vähäisempää hyytymistekijä VIII:C:n vähenemistä marsuilla.

Alkion ja sikiön kehitystä koskeva tutkimus tehtiin marsuilla. Tutkimuksessa ei raportoitu toksisuuden merkkejä. Tiineenä olevilla marsuilla tehdyssä toksikokineettisessä seurantatutkimuksessa arvioitiin kaplasitsumabialtistusta emoilla ja sikiöillä. Tulokset viittasivat kaplasitsumabialtistukseen emoilla ja selvästi vähäisemmin sikiöillä. Sikiön kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia ei raportoitu. Sikiön altistus kaplasitsumabille kädellisillä eläimillä ja ihmisillä on edelleen epävarmaa, koska proteiinien, joista puuttuu Fc-osa, ei oleteta läpäisevän helposti veri-istukkaestettä.

Kaplasitsumabin mutageenisuuden arvioimiseksi ei ole tehty tutkimuksia, koska tällaiset tutkimukset eivät ole oleellisia biologisten lääkkeiden kohdalla. Karsinogeenisuusriskin arvioinnin perusteella tähän tarkoitukseen suunniteltuja tutkimuksia ei katsottu tarpeellisiksi.

Eläinkokeita, jotka olisi tarkoitettu nimenomaan uroksen ja naaraan hedelmällisyyteen kohdistuvien kaplasitsumabin vaikutusten arviointiin ei ole tehty. Toistuvan altistuksen toksisuuskokeissa cynomolgus-apinoilla kaplasitsumabin ei havaittu vaikuttavan hedelmällisyysparametreihin uroksilla(kivesten koko, siittiöiden toiminta, kivesten ja lisäkivesten histopatologinen analyysi) eikä naarailla (sukupuolielinten histopatologinen analyysi, emättimen irtosolututkimus kiiman yhteydessä).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Sakkarooosi
Sitruunahappo, vedetön (E330)
Trinatriumsitraattidihydraatti (E331)
Polysorbaatti 80

Liuetin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, Cablivi-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

5 vuotta.

Käyttökuntoon saatettu liuos

Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 4 tuntia 25 °C:ssa. Mikrobiologisista syistä valmiste on käytettävä välittömästi, ellei menetelmä, jolla valmiste saatetaan käyttökuntoon, eliminoi mikrobikontaminaation riskiä.

Jos valmistetta ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Cablivi-valmistetta voidaan säilyttää korkeintaan 25 °C:n lämpötilassa yhden enintään kahden kuukauden pituisen ajanjakson ajan, mutta ei viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Älä laita Cablivi-valmistetta takaisin jääkaappiin, jos sitä on säilytetty huoneenlämmössä.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kuiva-aine

Injektiopullo (tyypin I lasia), jossa on tulppa (butyylikumia), sinetti (alumiinia) ja korkki (polypropeenä) ja joka sisältää 10 mg kaplasitsumabia.

Liuotin

Esitäytetty ruisku (tyypin I lasia oleva sylinteriampulli, joka on suljettu bromibutyylikumitulpalla), joka sisältää 1 ml:n injektionesteisiin käytettävää vettä.

Pakkauskoko

- kertapakkaus, jossa on 1 injeksiopullo kuiva-ainetta, 1 esitäytetty ruisku liuotinta, 1 injeksiopullon liitin, 1 hypodermisen neula (30 G) ja 2 antiseptistä pyyhettä
- monipakkaus, jossa on 7 kertapakkausta
- moniannospakkaus, jossa on 7 injeksiopulloa kuiva-ainetta, 7 esitäytettyä ruiskua liuotinta, 7 injeksiopullon liitintä, 7 hypodermistä neulaa (30 G) ja 14 antiseptistä pyyhettä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Sekä laskimoon että ihon alle antamista varten injeksiopullossa oleva kuiva-aine saatetaan käyttökuntoon käyttämällä injeksiopullon liitintä ja esitäytetyssä ruiskussa oleva koko liuotinmäärä. Lisää liuotin hitaasti ja sekoita varovasti, jotta liuos ei vaahtoa. Jätä injeksiopullo, johon on kiinnitetty ruisku, 5 minuutin ajaksi huoneenlämpöön tasaiselle pinnalle.

Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkasta, väritöntä tai hieman kellertävää. Se täytyy tutkia silmämääräisesti hiukkasten varalta. Älä käytä liuosta, jos siinä näkyy hiukkasia.

Siirrä koko käyttökuntoon saatettu liuos takaisin lasiruiskuun ja anna välittömästi koko ruiskun sisältö (ks. kohta 6.3).

Cablivi on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31. elokuuta 2018.
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17. huhtikuuta 2023.

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgia

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

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

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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen Cablivi-valmisteen kauppaantuontia kussakin jäsenvaltiossa on myyntiluvan haltijan sovittava kansallisen viranomaisen kanssa potilaskortin sisällöstä ja ulkoasusta sekä viestintäkanavasta, jakelun laajuudesta ja muista yksityiskohdista.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Cablivi on kaupan, kaikki potilaat/hoitajat/hoitajat, joiden odotetaan käyttävän Cablivi-valmistetta, saavat seuraavan potilaskortin, joka sisältää seuraavan tärkeän viestin:

- vakavan verenvuototapahtuman riskin pienentämiseksi erityisesti hätätilanteissa (esim. onnettomuus) antaa lääkärille tiedon, että von Willebrand -tekijä on estetty lääkkeellä.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cablivi 10 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
kaplasitsumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Jokainen kuiva-ainejektiopullo sisältää 10 mg kaplasitsumabia.
Jokainen esitäytetty liuotinruisku sisältää 1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sakkaroosi, vedetön sitruunahappo, trinitriumsitraattidihydraatti, polysorbaatti 80.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Sisältö:

1 injektiopullo, jossa on kuiva-aine
1 ruisku, jossa on liuotin
1 steriili injektiopullon liitin
1 steriili neula
2 antiseptistä pyyhettä

Sisältö:

7 injektiopulloa, joissa on kuiva-aine
7 ruiskua, joissa on liuotin
7 steriiliä injektiopullon liitintä
7 steriiliä neulaa
14 antiseptistä pyyhettä

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI

Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon ja ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Cablivi-valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (korkeintaan 25 °C) yhden enintään 2 kuukauden pituisen ajanjakson ajan.

Päivämäärä, jolloin valmiste on otettu pois jääkaapista: _____

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Cablivi

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

Monipakkaus (sisältää Blue Box -tiedot)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cablivi 10 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
kaplasitsumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Jokainen kuiva-aineinjektiopullo sisältää 10 mg kaplasitsumabia.
Jokainen esitäytetty liuotinruisku sisältää 1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sakkaroosi, vedetön sitruunahappo, trinitriumsitraattidihydraatti, polysorbaatti 80.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Monipakkaus: 7 kerta-annospakkausta

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI

Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon ja ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Cablivi-valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (korkeintaan 25 °C) yhden enintään 2 kuukauden pituisen ajanjakson ajan.

Päivämäärä, jolloin valmiste on otettu pois jääkaapista: _____

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/18/1305/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Cablivi

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

SISÄPAKKAUS

Monipakkaus (ilman Blue Box -tietoja)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cablivi 10 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
kaplasitsumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Jokainen kuiva-aineinjektiopullo sisältää 10 mg kaplasitsumabia.
Jokainen esitäytetty liuotinruisku sisältää 1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sakkaroosi, vedetön sitruunahappo, trinitriumsitraattidihydraatti, polysorbaatti 80.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Sisältö:

- 1 injektiopullo, jossa on kuiva-aine
- 1 ruisku, jossa on liuotin
- 1 steriili injektiopullon liitin
- 1 steriili neula
- 2 antiseptistä pyyhettä

Monipakkauksen osaa ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon ja ihon alle.
Vain kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Cablivi-valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (korkeintaan 25 °C) yhden enintään 2 kuukauden pituisen ajanjakson ajan.

Päivämäärä, jolloin valmiste on otettu pois jääkaapista: _____

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/18/1305/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Cablivi

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN

NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT INJEKTIOPULLON ETIKETTI
--

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

Cablivi 10 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
kaplasitsumabi
i.v., s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ
--

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LIUOTINRUISKUN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuotin Cablivi-valmistetta varten

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Cablivi 10 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten kaplasitsumabi

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Cablivi on ja mihin sitä käytetään

Cablivi sisältää vaikuttavana aineena kaplasitsumabia. Sitä käytetään **hankitun tromboottisen trombosytopeenisen purppuran** oireisen vaiheen hoitoon aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla vähintään 40 kg painavilla nuorilla. Tämä on harvinainen veren hyytymishäiriö, jossa pieniin verisuoniin muodostuu hyytymiä. Nämä hyytymät voivat tukkia verisuonia ja vaurioittaa aivoja, sydäntä, munuaisia tai muita elimiä. Cablivi estää näiden verihyytymien muodostumista estämällä verihutaleiden kasautumista. Näin Cablivi pienentää sitä riskiä, että saisit toisen hankitun tromboottisen trombosytopeenisen purppura (aTTP) -vaiheen pian ensimmäisen jälkeen.

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

Älä käytä Cablivi-valmistetta

- jos olet allerginen kaplasitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Kerro lääkärille, jos

- sinulla ilmenee tavallista enemmän verenvuotoa tai sinulla on epätavallisia oireita, kuten päänsärkyä, hengenahdistusta, väsymystä tai pyörtymistä. Nämä saattavat olla merkkejä vakavasta sisäisestä verenvuodosta. Lääkäri saattaa pyytää sinua lopettamaan hoidon. Lääkäri kertoo, milloin voit aloittaa hoidon uudelleen.
- käytät lääkkeitä, jotka estävät verihyytymien muodostumista tai joita käytetään verihyytymien hoitoon, kuten varfariinia, hepariinia, rivaroksabaania tai apiksabaania. Lääkäri päättää, miten sinua on hoidettava.
- käytät verihutaleiden kasautumista estäviä lääkkeitä, kuten aspiriinia tai pienimolekyylisiä hepariinia (jotka estävät verihyytymien muodostumista). Lääkäri päättää, miten sinua on hoidettava.
- sinulle on verenvuototauti, kuten hemofilia. Lääkäri päättää, miten sinua on hoidettava.
- sinulla on vaikea maksan vajaatoiminta. Lääkäri päättää, miten sinua on hoidettava.

- sinulle suunnitellaan leikkausta tai hammashoitoa. Lääkäri päättää, voidaanko toimenpidettä lykätä vai onko sinun lopetettava Cablivi-valmisteen käyttö ennen leikkausta tai hammashoitoa.

Lapset ja nuoret

Cablivi-valmistetta ei suositella alle 12-vuotiaille eikä alle 40 kg painaville lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Cablivi

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro myös lääkärille, jos käytät veren hyytymistä ehkäisevää lääkettä, kuten K-vitamiiniantagonistia, rivaroksabaania tai apiksabaania, joita käytetään verihyytymien hoitoon, tai verihutaleiden kasautumista estäviä lääkkeitä, kuten aspiriinia tai pienimolekyylisiä hepariinia, jotka estävät verihyytymien muodostumista.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärille, jos olet raskaana tai suunnittelet tulevasi raskaaksi. Cablivi-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Kerro lääkärille, jos imetät. Lääkäri kertoo sinulle, onko sinun keskeytettävä imetys vai oltava käyttämättä Cablivi-valmistetta, ottaen huomioon imetyksestä aiheutuvan hyödyn lapselle ja Cablivi-hoidosta koituvan hyödyn sinulle.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Cablivi-valmisteen ei odoteta vaikuttavan ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Cablivi sisältää natriumia

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

3. Miten Cablivi-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Cablivi-hoidon aloittaa lääkäri, joka on perehtynyt veritauteihin.

Suositteltu hoito on

- **ensimmäinen annos:**
 - 1 injektiopullon sisältö laskimoon, terveydenhuollon ammattilainen antaa
 - lääke annetaan ennen plasmanvaihdon aloittamista
- **myöhemmät annokset:**
 - 1 injektiopullon sisältö kerran vuorokaudessa pistoksena ihon alle (vatsan ihon alle)
 - ihonalainen pistos annetaan kunkin kerran vuorokaudessa tehtävän plasmanvaihdon jälkeen
 - kun kerran vuorokaudessa annettava plasmanvaihtohoito on päättynyt, Cablivi-hoitoa jatketaan vähintään 30 päivän ajan annoksella 1 injektiopullo pistoksena kerran vuorokaudessa
 - lääkäri saattaa pyytää sinua jatkamaan kerran vuorokaudessa annettavaa hoitoa, kunnes sairautesi merkit ovat hävinneet.

Lääkäri saattaa päättää, että sinä voit tai hoitajasi/huoltajasi voi pistää Cablivi-valmisteen. Tässä tapauksessa lääkäri tai muu terveydenhuollon ammattilainen neuvoo sinulle tai hoitajallesi/huoltajallesi, miten Cablivi-valmistetta käytetään.

Käyttöohjeet

Terveydenhuollon ammattilaisen täytyy antaa sinulle ensimmäinen Cablivi-pistos laskimoon. Ohjeet terveydenhuollon ammattilaisille Cablivi-pistoksen antamisesta laskimoon löytyvät pakkausselosteen lopusta.

Käytä pistokseen aina uutta välinepakkausta pistoksena annettavan liuoksen valmistamiseen. Älä yritä pistää Cablivi-valmistetta, ellei terveydenhuollon ammattilainen ole opettanut sinulle, miten se tehdään. Älä koskaan käytä samaa välinepakkausta toiseen pistokseen.

Vaihe 1 – Puhdistaminen

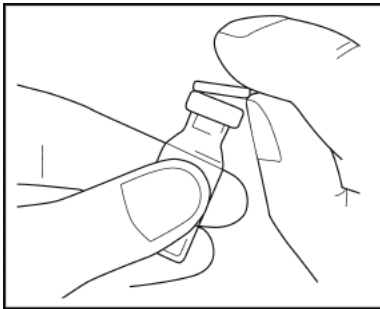
- Pese kätesi huolellisesti saippualla ja vedellä.
- Valmistele puhdas tasainen pinta, johon voit asettaa välinepakkauksen.
- Varmista, että jätessäiliö on saatavilla.

Vaihe 2 – Ennen käyttöä

- Varmista, että pakkaus sisältää kaikki välineet.
- **Tarkasta viimeinen käyttöpäivämäärä.** Älä käytä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Älä käytä välineitä, jos pakkaus tai sen sisältö on vaurioitunut.
- Aseta kaikki välinepakkauksen osat puhtaalle tasaiselle pinnalle.
- Jos välinepakkausta ei ole säilytetty huoneenlämmössä, anna injektiopullon ja ruiskun lämmetä huoneenlämpöön (15–25 °C) antamalla niiden olla huoneenlämmössä muutaman minuutin ajan. Älä lämmitä niitä millään muulla tavalla.

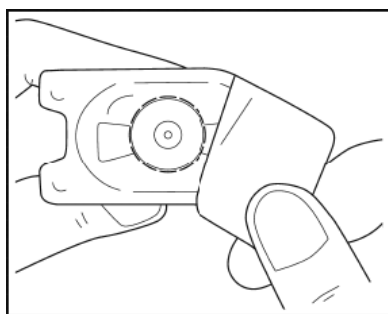
Vaihe 3 – Desinfioi kumitulppa

- Poista muovinen repäisykorkki injektiopullosta. Älä käytä injektiopulloa, jos vihreä muovinen repäisykorkki puuttuu.
- Puhdista esille tullut kumitulppa käyttämällä yhtä mukana toimitettua antiseptistä pyyhettä ja anna sen kuivua muutaman sekunnin ajan.
- Älä koske puhdistamisen jälkeen kumitulppaan äläkä anna sen koskea mihinkään pintaan.



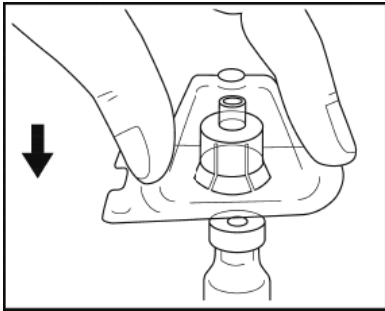
Vaihe 4 – Liittimen kiinnittäminen

- Ota pakattu injektiopullon liitin ja poista paperisuojaus. Jätä liitin avattuun muovipakkaukseensa. Älä koske itse liittimeen.



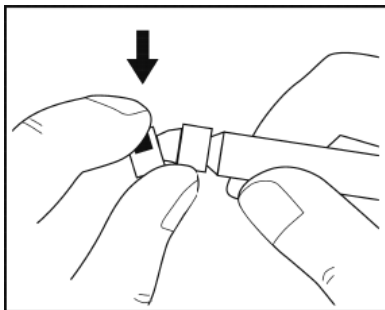
- Aseta liitin injektiopullon päälle niin, että liitin on edelleen muovipakkauksessaan.

- Paina alaspäin lujasti, kunnes liitin napsahtaa paikalleen siten, että liittimen piikki menee injektiopullon tulpan läpi. Jätä liitin kiinni injektiopulloon siten, **että se on edelleen ulkopakkauksessaan.**



Vaihe 5 – Valmistele ruisku

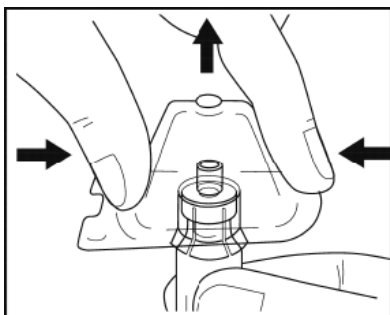
- Pidä ruiskua kädessäsi ja irrota valkoinen korkki toisella kädelläsi.
- Älä käytä ruiskua, jos tämä valkoinen korkki puuttuu, on irrallaan tai vaurioitunut.



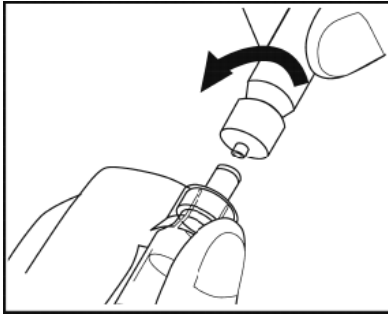
- **Älä koske** ruiskun kärkeen äläkä anna sen koskea mihinkään pintaan.
- Aseta ruisku puhtaalle tasaiselle pinnalle.

Vaihe 6 – Liitä ruisku liittimeen ja injektiopulloon

- Ota injektiopullo, johon on kiinnitetty liitin.
- Irrota muovipakkaus liittimestä pitämällä kiinni injektiopullostsa yhdellä kädellä, painamalla liittinpakkauksen sivuista toisella kädellä ja nostamalla sitten pakkausta ylöspäin. Varmista, että liitin ei irtoa injektiopullostsa.



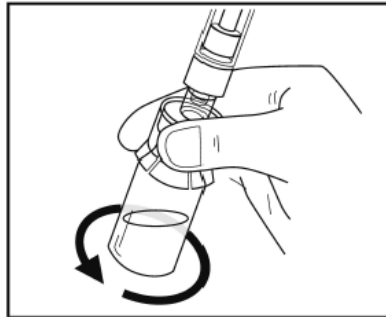
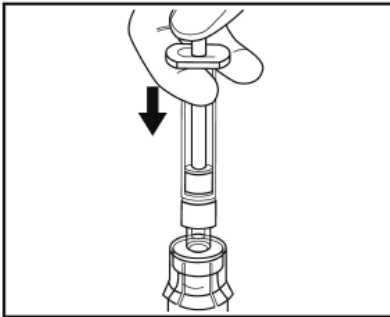
- Pidä toisessa kädessä liittintä, johon injektiopullo on kiinnitetty. Aseta ruiskun kärki injektiopullon liittimen liitososaan.



- Lukitse ruisku varovasti injektiopulloon kiertämällä sitä myötäpäivään, kunnes tunnet vastuksen.

Vaihe 7 – Valmistele liuos

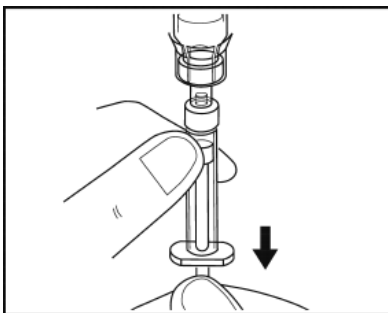
- Pidä injektiopullo pystyasennossa tasaisella pinnalla siten, että ruisku osoittaa alaspäin.
- Paina ruiskun mäntää hitaasti alas, kunnes ruisku on tyhjä. Älä irrota ruiskua injektiopullosta.
- Anna ruiskun olla edelleen kiinnitettynä injektiopullon liittimeen ja pyörittele varovasti injektiopulloa, johon on kiinnitetty ruisku, kunnes jauhe on liuennut. Älä anna vaahdota. **Älä ravista** injektiopulloa.



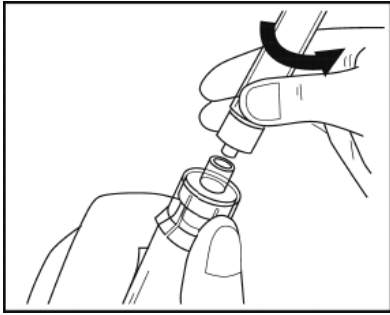
- Jätä injektiopullo, johon on kiinnitetty ruisku, **5 minuutin ajaksi** huoneenlämpöön tasaiselle pinnalle, jotta kaikki kuiva-aine liukenee. Mäntä saattaa nousta itsestään uudelleen ylös - tämä on normaalia.
- Siirry vaiheeseen 8 välittömästi näiden 5 minuutin jälkeen.

Vaihe 8 – Vedä liuos ruiskuun

- **Tarkasta liuos** hiukkasten varalta. Kaiken kuiva-aineen täytyy olla liuennut ja liuoksen täytyy olla kirkasta.
- Paina ruiskun mäntä hitaasti alas pohjaan asti.
- Käännä koko yhdistelmä – injektiopullo, liitin ja ruisku – ylösalaisin.
- Pidä yhdistelmä pystyasennossa ja vedä mäntää hitaasti, niin että koko liuos siirtyy ruiskuun. Älä ravista.



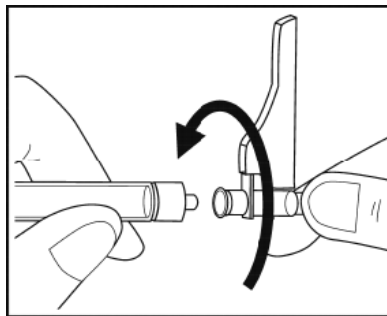
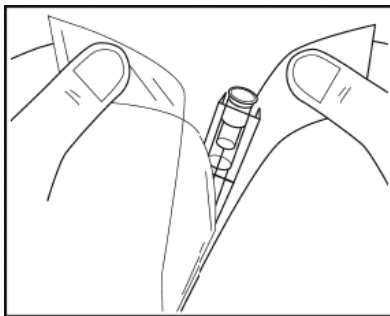
Vaihe 9 – Valmistele ruisku pistoksen antamista varten



- Käännä koko yhdistelmä – injektiopullo, liitin ja ruisku – oikein päin (siten, että ruisku on ylimpänä). Irrota täytetty ruisku liittimestä pitämällä liittintä toisessa kädessä ja kiertämällä ruiskua varovasti vastapäivään.
- Laita injektiopullo ja siihen kiinnitetty liitin pakkauksen mukana toimitettuun jätesäiliöön.
- **Älä koske** ruiskun kärkeen äläkä anna sen koskea mihinkään pintaan. Aseta ruisku puhtaalle tasaiselle pinnalle.
- Siirry vaiheeseen 10 antaaksesi kaplasitumabipistoksen vatsan ihon alle. Ohjeet terveydenhuollon ammattilaisille Cablivi-pistoksen antamisesta laskimoon löytyvät pakkausselosteen lopusta.

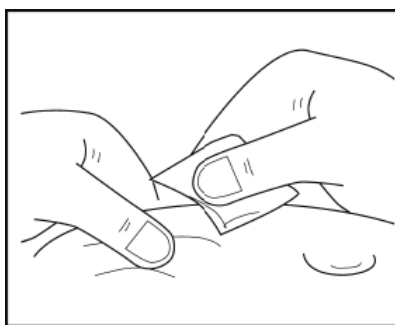
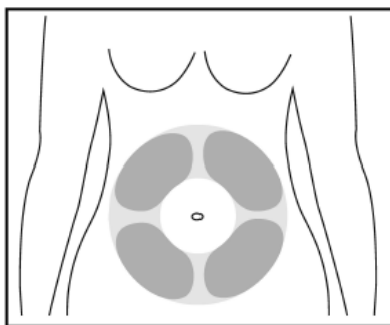
Vaihe 10 – Kiinnitä neula

- Avaa neulapakkaus repäisemällä paperisuojaus ja ottamalla neulapakkauksesta neula, jossa on neulansuojus.



- Älä irrota neulansuojusta. Kiinnitä neula ruiskuun kiertämällä myötäpäivään, kunnes tunnet vastuksen.
- Käännä neulan turvasuojus taakse.
- **Tarkasta ruiskun sisältö.** Älä käytä lääkettä, jos näet sameutta, kokkareita tai mitä tahansa muuta, joka näyttää epätavalliselta. Siinä tapauksessa ota yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan.

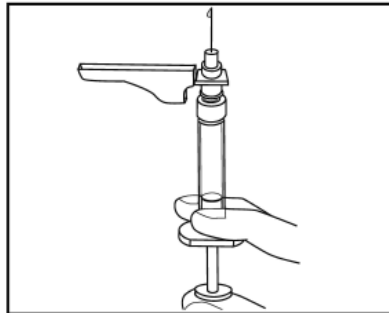
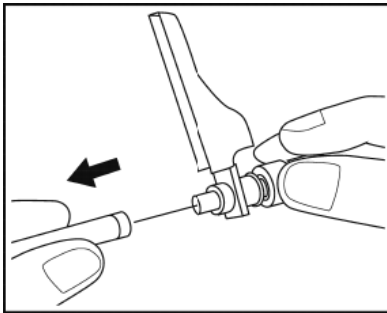
Vaihe 11 – Valmistele pistoskohta ihon alle annettavaa pistosta varten



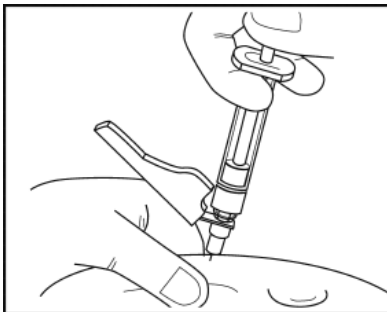
- Valitse sopiva kohta (pistoskohta) vatsaltasi ihon alle annettavaa pistosta varten. Vältä napaa ympäröivää aluetta. Valitse eri pistoskohta kuin edellisenä päivänä, jotta iho saa parantua pistoksen jälkeen.
- Käytä toista antiseptistä pyyhettä valitsemasi pistoskohdan puhdistamiseen.

Vaihe 12 – Pistoksen antaminen

- Irrota varovasti neulansuojus neulasta ja heitä se pois. Varmista, että neula ei koske mihinkään ennen pistoksen antamista.
- Pidä ruiskua silmien tasalla siten, että neula osoittaa ylöspäin.
- Poista mahdolliset ilmakuplat naputtamalla ruiskun kylkeä sormellasi, jotta ilmakuplat nousevat kärkeä kohti. Työnnä sitten mäntää hitaasti, kunnes neulasta tulee pieni määrä nestettä.
- Nipistä puhdistetulta ihoalueelta peukalon ja etusormen väliin poimu.



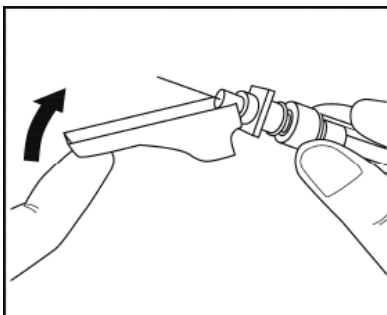
- Säilytä ote tästä ihopoimusta koko pistoksen antamisen ajan.
- Pistä neula koko pituudeltaan ihopoimuun kuvassa esitetyssä kulmassa.
- Paina mäntä alas niin pitkälle kuin se menee.



- Vedä neula ulos samassa kulmassa, jossa pistit sen sisään. Älä hankaa pistoskohtaa.

Vaihe 13 – Pistoksen antamisen jälkeen

- Käännä neulan turvasuojus neulan päälle välittömästi pistoksen antamisen jälkeen, niin että se napsahtaa paikoilleen.



- Laita ruisku ja neula jätesäiliöön.

Jos käytät enemmän Cablivi-valmistetta kuin sinun pitäisi

Yliannostus on epätodennäköinen, koska yksi injektiopullo sisältää vain yhden annoksen. Kerro lääkärille, jos epäilet saaneesi yliannostuksen.

Jos unohdat käyttää Cablivi-valmistetta

Jos sinulta jää väliin annos, ota se, jos ajankohdasta, jolloin annos piti ottaa, on kulunut enintään 12 tuntia. Jos ajankohdasta, jolloin annos piti ottaa, on kulunut yli 12 tuntia, älä ota väliin jäänyttä annosta. Pistä seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Jos lopetat Cablivi-valmisteen käytön

Jotta saat hoidosta parhaan mahdollisen hyödyn, on tärkeää, että käytät Cablivi-valmistetta lääkärin määräyksen mukaisesti ja niin kauan kuin lääkäri kehottaa. Keskustele lääkärin kanssa ennen hoidon lopettamista, koska hoidon liian varhainen lopettaminen voi aiheuttaa sairautesi uusiutumisen.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista: Pitkäkestoinen tai runsas verenvuoto.

Lääkäri saattaa päättää, että tarvitset tiiviimpää tarkkailua, tai hän saattaa päättää muuttaa hoitoasi.

Kliinisessä tutkimuksessa on ilmoitettu haittavaikutuksia seuraavilla esiintymistiheyksillä:

Hyvin yleinen, saattaa ilmetä useammalla kuin 1 henkilöllä kymmenestä

- ienverenvuoto
- kuume
- väsymys
- päänsärky
- nenäverenvuoto
- nokkosihottuma

Yleinen, saattaa ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä

- verenvuoto silmästä
- veren oksentaminen
- verta ulosteessa
- musta, tervamainen uloste
- verenvuoto mahasta
- verta vuotavat peräpukamat
- peräaukon verenvuoto
- pistoskohdan reaktiot: ihottuma, kutina ja verenvuoto
- aivoverenvuoto, jonka merkinä ovat voimakas, nopeasti alkava päänsärky, oksentelu, tajunnan tason aleneminen, kuume, joskus kouristuskohtaukset ja niskan jäykkyys tai niskakipu
- lihaskipu
- aivohalvaus
- verta virtsassa
- voimakas verenvuoto kuukautisten aikana
- emätinverenvuoto
- veren yskiminen
- hengenahdistus

- mustelmat

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Cablivi-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja pahvikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

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

Cablivi-valmistetta voidaan säilyttää korkeintaan 25 °C:n lämpötilassa yhden enintään kahden kuukauden pituisen ajanjakson ajan, mutta ei viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Älä laita Cablivi-valmistetta takaisin jääkaappiin, jos sitä on säilytetty huoneenlämmössä. Älä altista koskaan yli 30 °C:n lämpötiloille.

Älä käytä Cablivi-valmistetta, jos huomaat hiukkasia tai värimuutoksia ennen valmisteen antamista.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Cablivi sisältää

- **kuiva-aineinjektiopullo**
 - Vaikuttava aine on kaplasitsumabi.
Yksi injektiopullo sisältää 10 mg kaplasitsumabia.
 - Muut aineet ovat sakkaroosi, vedetön sitruunahappo, trinatiumpsitraattidihydraatti (ks. kohta 2, ”Cablivi sisältää natriumia”) ja polysorbaatti 80.
- **esitäytetty ruisku**
 - Esitäytetty ruisku sisältää 1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Cablivi toimitetaan

- valkoisena injektiokuiva-aineena liuosta varten lasisessa injektiopullossa ja
 - injektionesteisiin käytettävänä vetenä esitäytetyssä ruiskussa kuiva-aineen liuottamiseksi.
- Kun kuiva-aine on liuotettu liuottimeen, liuos on kirkasta, väritöntä tai kellertävää.

Cablivi on saatavilla

- kertapakkauksina, jotka sisältävät 1 injektiopullon kaplasitsumabikuiva-ainetta, 1 esitäytetyn ruiskun liuotinta, 1 injektiopullon liittimen, 1 neulan ja 2 antiseptistä pyyhettä
- monipakkauksina, jotka sisältävät 7 kertapakkausta
- moniannospakkauksina, jotka sisältävät 7 injektiopulloa kaplasitsumabikuiva-ainetta, 7 esitäytettyä ruiskua liuotinta, 7 injektiopullon liittintä, 7 neulaa ja 14 antiseptistä pyyhettä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 04 36 996

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

sanofi-aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

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

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

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

Τämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi.

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Terveydenhuollon ammattilaisen täytyy antaa hoidon alussa annettava Cablivi-laskimobolusinjektio. Cablivi-annos, joka annetaan laskimoon injektiona, valmistellaan samalla tavalla kuin ihon alle annettava injektio (ks. Käyttöohjeet, vaiheet 1–9, kohta 3).

Cablivi voidaan antaa laskimoon liittämällä valmisteltu ruisku laskimolinjojen tavanomaisiin luerlukkoihin tai käyttämällä sopivaa neulaa. Linja voidaan huuhdella natriumkloridi-injektioliuoksella (9 mg/ml, 0,9 %).