

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cablivi 10 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs pulvera flakons satur 10 mg kaplacizumaba (*caplacizumabum*)*.

Katra šķīdinātāja pilnšļirce satur 1 ml ūdens injekcijām.

* Kaplacizumabs ir humanizēta, bivalenta nanoviela, kas ar DNS rekombinanto tehnoloģiju iegūta no *Escherichia coli* baktērijām.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Balts, liofilizēts pulveris.

Šķīdinātājs ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Cablivi ir paredzēts iegūtas trombotiskas trombocitopēniskas purpuras (*acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*, aTTP) epizožu ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 40 kg, kombinācijā ar plazmas apmaiņu un imūnsupresiju.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Cablivi jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem, kuriem ir pieredze trombotiskas mikroangiopātijas pacientu ārstēšanā.

Devas

Pirmā deva

Intravenoza 10 mg kaplacizumaba injekcija pirms plazmas apmaiņas.

Turpmākās devas

Katru dienu plazmas apmaiņas terapijas laikā pēc katras plazmas apmaiņas beigām zemādā ievada 10 mg kaplacizumaba; kad ikdienas plazmas apmaiņas terapija ir pabeigta, katru dienu 30 dienas pēc kārtas zemādā ievada 10 mg kaplacizumaba.

Ja šī perioda beigās ir liecības par neatrisinātu imunoloģiskās slimības aktivitāti, ieteicams optimizēt imūnsupresijas režīmu un turpināt katru dienu zemādā ievadīt 10 mg kaplacizumaba, līdz ir novērstas imunoloģiskās pamatslimības pazīmes (piemēram, uzturēts normalizēts ADAMTS13 darbības līmenis).

Klīniskās izstrādes programmā kaplacizumabs tika ievadīts katru dienu līdz 71 dienai pēc kārtas. Ir pieejami dati par atkārtotu ārstēšanu ar kaplacizumabu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Izlaista deva

Cablivi devas izlaišanas gadījumā to var ievadīt 12 stundu laikā. Ja kopš paredzētā devas ievadīšanas laika pagājušas vairāk par 12 stundām, izlaisto devu ievadīt NEDRĪKST, un nākamā deva jāievada saskaņā ar parasto devu grafiku.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Īpašas norādes pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem skatīt 4.4. apakšpunktā.

Gados vecāki pacienti

Lai arī pieredze par kaplacizumaba lietošanu gados vecākiem pacientiem ir ierobežota, nav pierādījumu tam, ka gados vecākiem pacientiem būtu nepieciešama devas pielāgošana vai īpaša piesardzība lietošanā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Pediātriskajā populācijā kaplacizumaba drošums un efektivitāte klīniskajos pētījumos nav noteikta. Pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 40 kg, ir lietojamas tikpat lielas Cablivi devas kā pieaugušajiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ieteikt Cablivi devas pediātriskajiem pacientiem, kuru ķermeņa masa ir < 40 kg, nav iespējams.

Lietošanas veids

Cablivi pirmā deva jāievada intravenozas injekcijas veidā. Turpmākās devas jāievada zemādas injekcijas veidā vēderā.

Jāizvairās injicēt nabas apvidū, un nedrīkst ievadīt secīgas injekcijas vienā un tajā pašā vēdera kvadrantā.

Pēc pienācīgas apmācības zemādas injekciju veikšanā zāles drīkst injicēt pacienti vai aprūpētāji.

Ieteikumus par Cablivi sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Asiņošana

Cablivi paaugstina asiņošanas risku. Ir ziņots par masīvas asiņošanas gadījumiem, tostarp dzīvībai bīstamu un letālu asiņošanu pacientiem, kuri lietoja kaplacizumabu, galvenokārt tiem, kuri vienlaicīgi lietoja antiagregantus vai antikoagulantus. Kaplacizumabs jālieto piesardzīgi pacientiem ar pamatslimībām, kas var palielināt asiņošanas risku.

Klīniski nozīmīgas asiņošanas gadījumā ārstēšana ar Cablivi ir jāpārtrauc. Nepieciešamības gadījumā hemostāzes korekcijas nolūkā var apsvērt Villebranda faktora koncentrāta lietošanu. Cablivi lietošanu drīkst atsākt tikai pēc trombotisko mikroangiopātiju ārstēšanā pieredzējuša ārsta norādījuma. Ja atsāk Cablivi lietošanu, rūpīgi jāuzrauga, vai pacientiem nerodas asiņošanas pazīmes.

Ja vienlaicīgi tiek lietoti perorālie antikoagulanti, antiagreganti, trombolītiski līdzekļi vai heparīns Asiņošanas risks palielinās, lietojot Cablivi vienlaicīgi ar citām zālēm, kas ietekmē hemostāzi un koagulāciju. Ārstēšanas uzsākšana vai turpināšana ar perorāliem antikoagulantiem (piemēram, K vitamīna antagonistiem vai tādiem tiešajiem perorāliem antikoagulantiem (*direct oral anticoagulants*, DOAC) kā trombīna inhibitori vai Xa faktora inhibitori), antiagregantiem, trombolītiskiem līdzekļiem, piemēram, urokināzi, audu plazminogēna aktivatoru (t-PA) (piemēram, alteplāzi) vai heparīnu vispusīgi jāapsver un jāveic rūpīga klīniska uzraudzība.

Pacientiem ar koagulopātiju

Tā kā pastāv paaugstināta asiņošanas riska iespējamība, lietojot Cablivi pacientiem ar koagulopātiju (piemēram, hemofiliju, citu koagulācijas faktora deficītu), jānodrošina stingra klīniskā uzraudzība.

Pacientiem, kuriem veicama operācija

Ja pacientam gaidāma plānveida operācija vai invazīva stomatoloģiska procedūra vai cita veida invazīva iejaukšanās, pacientam jānorāda informēt ārstu vai stomatologu par kaplacizumaba lietošanu un ieteicams ārstēšanu pārtraukt vismaz 7 dienas pirms plānotās procedūras. Turklāt pacientam ir jāinformē kaplacizumaba terapiju uzraugošais ārsts par plānoto procedūru. Kad ķirurģiskās asiņošanas risks ir novērsts un kaplacizumaba lietošana ir atsākta, pacients rūpīgi jānovēro, vai nerodas asiņošanas pazīmes.

Ja nepieciešama neatliekama ķirurģiska iejaukšanās, hemostāzes korekcijai ir ieteicama Villebranda faktora koncentrāta lietošana.

Smagi aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem akūtiem vai hroniskiem aknu darbības traucējumiem oficiāls kaplacizumaba pētījums nav veikts, un dati par kaplacizumaba lietošanu šīm populācijām nav pieejami. Lietojot Cablivi šai populācijai, nepieciešama ieguvuma/riska izvērtēšana un stingra klīniskā uzraudzība.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi par kaplacizumaba lietošanu kopā ar perorāliem antikoagulantiem (piemēram, K vitamīna antagonistiem, tādiem tiešajiem perorālajiem antikoagulantiem [*direct oral anticoagulants*; DOAC] kā trombīna inhibitoriem vai Xa faktora inhibitoriem), antiagregantiem, trombolītiskiem līdzekļiem, piemēram, urokināzi, tPA (piemēram, alteplāzi) vai heparīnu nav veikti (skatīt 4.4. apakšpunktu *Ja vienlaicīgi tiek lietoti perorālie antikoagulanti, antiagreganti, trombolītiski līdzekļi vai heparīns*).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par kaplacizumaba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar jūrascūciņām neparādīja nekādu kaplacizumaba ietekmi uz mātītēm vai embrijiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības labad ieteicams izvairīties no Cablivi lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Dati par kaplacizumaba lietošanu sievietēm, kuras baro ar krūti, nav pieejami. Nav zināms, vai kaplacizumabs izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku bērnam.

Lēmums pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt/atturēties no terapijas jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Kaplacizumaba ietekme uz cilvēka fertilitāti nav zināma. Dzīvnieku toksikoloģijas pētījumos netika novērota kaplacizumaba ietekme uz tēviņu un mātīšu fertilitātes rādītājiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Cablivi neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos TITAN un HERCULES bija deguna asiņošana, galvassāpes un smaganu asiņošana. Visbiežāk novērotā smagā nevēlamā blakusparādība bija deguna asiņošana.

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības turpmāk uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam. Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Pētījumu TITAN un HERCULES blakusparādību saraksts

MedDRA orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Cerebrāls infarkts
Acu bojājumi		Acu asiņošana*
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hematoma*
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Deguna asiņošana*	Elpas trūkums, asins spļaušana*
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Smaganu asiņošana*	Hematemēze*, hematohēzija*, melēna*, kuņģa-zarnu trakta augšdaļas asiņošana*, hemoroidāla asiņošana*, rektāla asiņošana*, vēdera sienas hematoma*

MedDRA orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nātrene	
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Hematūrija*
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		Menorāģija*, vagināla asiņošana*
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Drudzis, nogurums	Injekcijas vietas asiņošana*, injekcijas vietas nieze, injekcijas vietas eritēma, reakcija injekcijas vietā
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Subarahnoidāla asiņošana*

*Asiņošanas epizodes: skatīt turpmāk

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asiņošana

Klīniskajos pētījumos tika novērotas asiņošanas epizodes dažādās organisma sistēmās neatkarīgi no ārstēšanas ilguma. Pēcregistrācijas periodā ziņots par masīvas asiņošanas gadījumiem, tostarp dzīvībai bīstamu un letālu asiņošanu pacientiem, kuri lietoja kaplacizumabu, galvenokārt tiem, kuri vienlaicīgi lietoja antiagregantus vai antikoagulantus. Klīniski nozīmīgas asiņošanas gadījumā jāapsver 4.4. un 4.9. apakšpunktā minētās darbības.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā, ņemot vērā kaplacizumaba farmakoloģisko iedarbību, pastāv paaugstināts asiņošanas risks. Ieteicama rūpīga asiņošanas pazīmju un simptomu novērošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi antitrombotiskie līdzekļi, ATĶ kods: **B01AX07**.

Darbības mehānisms

Kaplicizumabs ir humanizēta, bivalenta nanoviela, kas sastāv no diviem identiskiem humanizētiem pamatelementiem (PMP12A2hum1), ko ģenētiski saista trīs alanīnu saite, un kas vērsta uz Villebranda faktora A1 domēnu un inhibē mijiedarbību starp Villebranda faktoru un trombocītiem. Tādējādi

kaplacizumabs novērš ultra lielo Villebranda faktora mediēto trombocītu adhēziju, kas ir raksturīga aTTP. Tas arī ietekmē Villebranda faktora dispozīciju, izraisot pārejošu kopējā Villebranda faktora antigēna līmeņa pazemināšanu un vienlaicīgu VIII:C faktora līmeņa pazemināšanu ārstēšanas laikā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Mērķa inhibīcija

Kaplacizumaba farmakoloģiskā ietekme uz mērķa inhibīciju tika vērtēta, izmantojot divus Villebranda faktora darbības bioloģiskos marķierus: ristocetīna inducētu trombocītu agregāciju (*ristocetin-induced platelet aggregation*; RIPA) un ristocetīna kofaktoru (*ristocetin cofactor*; RICO). Uz pilnu kaplacizumaba veiktu Villebranda faktora mediētās trombocītu agregācijas inhibīciju norāda RIPA un RICO līmeņa pazemināšanās zem attiecīgi 10 % un 20 %. Visos kaplacizumaba klīniskajos pētījumos novēroja strauju RIPA un/vai RICO līmeņa krišanos pēc ārstēšanas sākuma ar atjaunošanos līdz sākotnējam līmenim 7 dienu laikā pēc kaplacizumaba lietošanas pārtraukšanas. Zemādā ievadīta 10 mg deva pacientiem ar aTTP izraisīja pilnu Villebranda faktora mediētās trombocītu agregācijas inhibīciju, par ko liecināja RICO līmenis < 20 % visā ārstēšanas laikā.

Mērķa dispozīcija

Kaplacizumaba farmakoloģisko iedarbību uz mērķa dispozīciju mērīja kā bioloģiskos marķierus izmantojot Villebranda faktora antigēnu un VIII faktora recēšanas aktivitāti (VIII:C faktors). Klīniskajos pētījumos pēc atkārtotas kaplacizumaba ievadīšanas tika novērots Villebranda faktora antigēna līmeņa 30-50 % pazeminājums, maksimumu sasniedzot 1-2 ārstēšanas dienu laikā. Tā kā Villebranda faktors darbojas kā VIII faktora nesējs, pazemināts Villebranda faktora antigēna līmenis izraisīja līdzīgu VIII:C faktora līmeņa pazeminājumu. Villebranda faktora antigēna un FVIII:C līmeņa pazeminājums bija pārejošs un atgriezās sākotnējā līmenī pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Kaplacizumaba efektivitāti un drošumu pieaugušajiem ar aTTP epizodēm noteica 3 randomizētos, kontrolētos pētījumos: 3. fāzes pētījumā ALX0681-C301 "HERCULES", 3. fāzes pētījumā ALX0681-C302 "Post-HERCULES" un 2. fāzes pētījumā ALX-0681-2.1/10 "TITAN".

Efektivitāte

Pētījums ALX0681-C301 (HERCULES)

Šajā dubultmaskētajā, placebo kontrolētajā pētījumā pacienti ar aTTP epizodi attiecībā 1:1 tika randomizēti, lai papildus ikdienas plazmas apmaiņai un imūnsupresijai saņemtu kaplacizumabu vai placebo. Pirms pirmās plazmas apmaiņas pētījuma laikā pacienti saņēma vienu kaplacizumaba 10 mg intravenozu bolus injekciju vai placebo. Vēlāk visā ikdienas plazmas apmaiņas periodā un 30 dienas pēc šī perioda pēc katras plazmas apmaiņas pabeigšanas sekoja ikdienas injekcijas zemādā ar 10 mg kaplacizumaba vai placebo. Ja šī ārstēšanas perioda beigās bija vērojama noturīga pamatslimības aktivitāte (kas liecināja par iespējamu recidīva risku), ārstēšanu varēja par nedēļu pagarināt ne ilgāk kā uz 4 nedēļām kopā ar imūnsupresijas optimizāciju. Ja laikā, kamēr notika ārstēšana ar pētījuma zālēm, novēroja recidīvu, pacienti tika pārcelti uz nemaskētā kaplacizumaba lietošanu. Viņus atkal ārstēja visu ikdienas plazmas apmaiņas periodu un 30 dienas pēc tam. Ja šī ārstēšanas perioda beigās bija vērojama pamatslimības turpināšanās, ārstēšanu ar nemaskētā kaplacizumaba lietošanu varēja pagarināt par ne vairāk kā 4 nedēļām kopā ar imūnsupresijas optimizāciju. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas pacienti tika apsekoti 1 mēnesi. Recidīvu gadījumā novērošanas periodā (t.i., pēc visu pētījuma zāļu lietošanas pārtraukšanas) pētījuma zāļu terapija netika atsākta un recidīvs bija jāārstē atbilstoši standarta aprūpei.

Šajā pētījumā tika randomizēti 145 pacienti ar aTTP epizodēm (72 saņēma kaplacizumabu un 73 saņēma placebo). Pacienti bija vecumā no 18 līdz 79 gadiem, vidējais vecums bija 46 gadi. Puse pacientu piedzīvoja pirmo aTTP epizodi. Slimības sākotnējie raksturlielumi bija tipiski aTTP.

Ārstēšanas ar kaplacizumabu ilguma mediāna dubultmaskētajā periodā bija 35 dienas.

Ārstēšana ar kaplacizumabu izraisīja statistiski nozīmīgu laika līdz trombocītu skaita reakcijai samazinājumu ($p < 0,01$). Ar kaplacizumabu ārstētajiem pacientiem bija 1,55 reizes lielāka iespējamība sasniegt trombocītu skaita atbildes reakciju katrā dotajā laika punktā salīdzinājumā ar placebo.

Ārstēšana ar kaplacizumabu par 74% samazināja saliktā procentuālā mērķa kritērija sastopamību – ar aTTP saistītu pacientu nāvi (0/72; placebo 3/73), aTTP saasinājumu (3/72; placebo 28/73) vai vismaz vienu nozīmīgu tromboembolisku epizodi pētījuma zāļu lietošanas laikā (6/72; placebo 6/73) ($p < 0,0001$). Pētījuma zāļu lietošanas periodā kaplacizumaba grupā nāves gadījumu nebija, bet placebo grupā bija 3 nāves gadījumi.

Tādu pacientu īpatsvars, kuriem novēroja aTTP atkārtēšanos (saasinājumu vai recidīvu) visā pētījuma periodā (tai skaitā 28 dienu novērošanas periodā pēc pētījuma zāļu terapijas pārtraukšanas), kaplacizumaba grupā bija par 67% mazāks (9/72; recidīvs 6/72) nekā placebo grupā (28/73; recidīvs 0/73) ($p < 0,001$).

Nevienam ar kaplacizumabu (0/72) ārstētajam pacientam nenovēroja rezistenci pret ārstēšanu (to definēja kā nenotikušu trombocītu skaita dubultošanos pēc 4 standarta ārstēšanas dienām un paaugstinātu LDH līmeni) salīdzinājumā ar trim pacientiem, kuri saņēma placebo (3/73).

Ārstēšana ar kaplacizumabu samazināja vidējo plazmas apmaiņas dienu skaitu, izmantoto plazmas tilpumu, vidējo intensīvās aprūpes nodaļā pavadīto dienu skaitu un vidējo hospitalizācijas ilgumu pētījuma zāļu lietošanas periodā.

2. tabula. Kopsavilkums par plazmas apmaiņas (PA) dienu skaitu, kopējo izmantoto PA tilpumu, slimnīcā un ITN pavadīto dienu skaitu ārstēt paredzēto pacientu (*intent-to-treat, ITT*) populācijā

		Placebo	Kaplacizumabs
Plazmas apmaiņas dienu skaits (dienas)	N Vidēji (SK)	73 9,4 (0,81)	71 5,8 (0,51)
Kopējais izmantotais plazmas tilpums (litri)	N Vidēji (SK)	73 35,93 (4,17)	71 21,33 (1,62)
Hospitalizācijas ilgums (dienas)	N Vidēji (SK)	73 14,4 (1,22)	71 9,9 (0,70)
ITN pavadīto dienu skaits	N Vidēji (SK)	27 9,7 (2,12)	28 3,4 (0,40)

N: novērtēto pacientu skaits; SK: standartklūda; ITN: intensīvās terapijas nodaļa

Pētījums ALX0681-C302 (Post-HERCULES)

Pētījums Post-HERCULES bija 36 mēnešus ilgs 3. fāzes pētījuma HERCULES (sākotnējā pētījuma) novērojuma turpinājums, kura mērķis bija noskaidrot atkārtotas kaplacizumaba lietošanas ilgtermiņa iznākumus, kā arī drošumu un efektivitāti pacientiem, kuriem bija atkārtota aTTP. Pētījumā Post-HERCULES, kurā pacienti veica vizītes divas reizes gadā, dalību turpināja 104 no 108 pacientiem, kas pabeidza dalību sākotnējā pētījumā (75 pacienti pētījumā HERCULES bija saņēmuši kaplacizumabu, un 49 šīs grupas pacientiem pirms iesaistīšanās Post-HERCULES nebija radusies atkārtota aTTP, bet 29 pacienti pētījumā HERCULES bija saņēmuši tikai standarta aprūpi (SA)). Atkārtotas aTTP ārstēšanai pacienti kopā ar SA varēja saņemt nemaskētu (NM) kaplacizumabu.

Vismaz viena atkārtota aTTP radās pavisam 19 pacientiem, bet sešiem pacientiem radās arī otrs recidīvs. Visiem pacientiem, kas recidīvu ārstēšanai saņēma kaplacizumabu, ar pirmo atkārtoto epizodi saistītie aTTP notikumi bija izzuduši vai tie izzuda pētījuma beigās.

Atkārtotas kaplacizumaba lietošanas kopējais drošuma profils bija saskanīgs ar drošumu, kāds novērots citos aTTP klīniskajos pētījumos.

Imunogenitāte

Līdz pat 11 % pacientu klīniskajos pētījumos izveidojās ārstēšanas izraisītas antivielas pret zālēm (*anti-drug antibodies*, ADA). Saistībā ar šīm ADA reakcijām netika novērota ietekme uz klīnisko efektivitāti un netika novērotas jebkādas smagas nevēlamās blakusparādības.

Pediātriskā populācija

Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā, un par bērniem iegūtos modelēšanas un simulācijas pētījumu rezultātus skatīt 5.2. apakšpunktā. Klīniskie dati par pediātriskiem pacientiem nav pieejami.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Kaplicizumaba farmakokinētika tika pētīta veselām pētāmām personām pēc vienas intravenozas infūzijas un pēc vienas un vairākām injekcijām zemādā. Farmakokinētika pacientiem ar aTTP tika pētīta pēc vienas intravenozas un atkārtotām injekcijām zemādā.

Kaplicizumaba farmakokinētika nav proporcionāla devai – to apliecina mērķa mediētā dispozīcija. Veseliem brīvprātīgajiem, kuri vienreiz dienā saņēma 10 mg kaplicizumaba zemādā, maksimālā koncentrācija tika novērota 6-7 stundas pēc devas saņemšanas, un līdzsvara koncentrācija tika sasniegta tūlīt pēc pirmās ievadīšanas ar minimālu akumulāciju.

Uzsūkšanās

Pēc ievadīšanas zemādā kaplicizumabs sistēmiskajā asinsritē uzsūcas ātri un gandrīz pilnībā (aprēķinātais $F > 0,901$).

Izkliede

Pēc uzsūkšanās kaplicizumabs saistās ar mērķi un izkļiedējas labi apasiņotos orgānos. Aprēķināts, ka pacientiem ar aTTP centrālais izkļiedes tilpums ir 6,33 litri.

Biotransformācija un eliminācija

Kaplicizumaba farmakokinētika ir atkarīga no mērķa Villebranda faktora ekspresijas. Augstāks Villebranda faktora antigēna līmenis, kāds tas ir pacientiem ar aTTP, palielina asinsritē saglabāto zāļu mērķa kompleksa frakciju. Tādēļ kaplicizumaba $t_{1/2}$ ir atkarīgs no koncentrācijas un mērķa līmeņa. Tiek uzskatīts, ka mērķim piesaistītais kaplicizumabs tiek katabolizēts aknās, savukārt nesaisītais kaplicizumabs tiek izvadīts caur nierēm.

Farmakokinētika īpašām pacientu grupām

Kaplicizumaba farmakokinētika tika noteikta, izmantojot populācijai raksturīgās farmakokinētikas apkopoto datu analīzi. Ķermeņa masa tika alometriski iekļauta modelī. Tika pētītas atšķirības starp dažādām apakšpopulācijām. Pētītajās populācijās dzimums, vecums, asins grupa un rase neietekmēja kaplicizumaba farmakokinētiku.

Nieru vai aknu darbības traucējumi

Oficiāls pētījums par aknu vai nieru darbības traucējumu ietekmi uz kaplicizumaba farmakokinētiku nav veikts. Populācijas FK/FD modelī nieru funkcijai (CRCL) bija statistiski nozīmīga ietekme, kas izraisīja ierobežotu paredzamās iedarbības (AUC_{ss}) pieaugumu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem. Klīniskajos pētījumos ar TTP pacientiem nieru darbības traucējumu gadījumā nevēlamu blakusparādību papildu risku nenovēroja.

Pediātriskā populācija

Pamatojoties uz apvienotajiem klīnisko pētījumu datiem par pieaugušajiem, izstrādāts farmakokinētikas-farmakodinamikas (FK/FD) modelis, kas apraksta mijiedarbību starp kaplacizumabu un fon Villebranda faktora antigēnu (vWF:Ag) dažādās pieaugušo populācijās pēc dažāda lieluma kaplacizumaba devu intravenozas un subkutānas ievadīšanas. Attiecībā uz 2 līdz mazāk par 18 gadu vecuma bērniem, pamatojoties uz šo FK/FD modeli, notikušas simulācijas, kuru rezultāti ļauj prognozēt, ka pēc 10 mg dienā lietošanas bērniem ar ķermeņa masu ≥ 40 kg un pēc 5 mg dienā lietošanas bērniem ar ķermeņa masu < 40 kg sagaidāms, ka zāļu iedarbības intensitāte un vWF:Ag nomākums būs līdzīgs kā pieaugušajiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atbilstoši tā darbības veidam kaplacizumaba toksikoloģijas pētījumi ir pierādījuši paaugstinātu asiņošanas tendenci jūscūciņām (hemorāģiski zemādas audi injekcijas vietās) un makaku sugas pērtiķiem (hemorāģiski zemādas audi injekcijas vietās, deguna asiņošana, pārmērīga menstruālā asiņošana, hematoma vietās, kur dzīvnieku pietur pārvietošanas vai eksperimentālo procedūru laikā, paildzināta asiņošana injekcijas vietās). Turklāt ar farmakoloģiju saistīts Villebranda faktora antigēna kritums un no tā izrietošs VIII:C faktora kritums tika konstatēts makaku sugas pērtiķiem un – VIII:C faktora ziņā – mazākā mērā jūscūciņām.

Embriofetālās attīstības pētījums tika veikts ar jūscūciņām, un tajā toksicitātes pazīmes netika novērotas. Novērošanas toksikokinētikas pētījumā ar grūsnām jūscūciņām tika vērtēta kaplacizumaba iedarbība uz māti un augli. Rezultāti, kas attiecās uz kaplacizumaba iedarbību uz māti un daudz mazākā mērā uz augli, neuzrādīja nekādu ietekmi uz augļa attīstību. Kaplacizumaba iedarbība uz primātu un cilvēka augli joprojām ir neskaidra, jo tiek uzskatīts, ka proteīni, kam trūkst Fc daļas, nevar brīvi šķērsot placentāro barjeru.

Pētījumi kaplacizumaba mutagēnā potenciāla vērtēšanai nav veikti tāpēc, ka šādas analīzes bioloģiskiem preparātiem nav būtiskas. Pamatojoties uz kancerogenitātes riska novērtējumu, šī aspekta pētījumi netika uzskatīti par nepieciešamiem.

Pētījumi ar dzīvniekiem, lai vērtētu kaplacizumaba iedarbību uz tēviņu un mātišu fertilitāti, nav veikti. Atkārtotu devu toksicitātes pārbaudēs makaku sugas pērtiķiem netika novērota kaplacizumaba ietekme uz tēviņu (sēklinieku lielums, spermas funkcija, sēklinieku un sēklinieku piedēkļu histopatoloģiskās analīzes) un mātišu (reproduktīvo orgānu histopatoloģiskās analīzes, periodisks maksts citoloģijas novērtējums) fertilitātes rādītājiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Saharoze
Bezūdens citronskābe (E 330)
Trinātrija citrāta dihidrāts (E 331)
Polisorbāts 80

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ Cablivi nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

5 gadi.

Sagatavotais šķīdums

Pierādīts, ka lietošanas laikā zāles ir ķīmiski un fizikāli stabilas 4 stundas 25 °C temperatūrā. No mikrobioloģijas viedokļa, ja vien sagatavošanas metode neizslēdz bakteriālā piesārņojuma risku, zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem pēc sagatavošanas atbild lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C-8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Cablivi drīkst vienreiz uzglabāt temperatūrā, kas nepārsniedz 25 °C, līdz 2 mēnešiem, bet ne ilgāk par derīguma termiņu. Pēc Cablivi uzglabāšanas istabas temperatūrā nenovietot to atpakaļ ledusskapī.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pulveris

Flakons (I hidrolītiskās klases stikls) ar aizbāzni (butilkaučuks), blīvi (alumīnijs) un vāciņu (polipropilēns) satur 10 mg kaplacizumaba.

Šķīdinātājs

Pilnšļirce (ar brombutilkaučuka aizbāzni noslēgts I hidrolītiskās klases stikla kārtidz) ar 1 ml ūdens injekcijām.

Iepakojuma lielumi

- Viena kastīte, kurā ir 1 flakons ar pulveri, 1 pilnšļirce ar šķīdinātāju, 1 flakona adapters, 1 adata injekcijām zemādā (30 G) un 2 spirta salvetes.
- Vairāku kastīšu iepakojums ar 7 atsevišķām kastītēm.
- Vairāku devu iepakojums, kurā ir 7 flakoni ar pulveri, 7 pilnšļirces ar šķīdinātāju, 7 flakona adapteri, 7 adatas injekcijām zemādā (30 G) un 14 spirta salvetes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Gan intravenozai, gan zemādas ievadīšanai sagatavojiet flakonā esošo pulveri, izmantojot flakona adapteru un visu pilnšļircē esošo šķīdinātāju. Šķīdinātājs jāpievieno lēnām un jā sajauc saudzīgi, lai nepieļautu šķīduma putošanos. Ļaujiet flakonam ar pievienoto šļirci 5 minūtes pastāvēt uz virsmas istabas temperatūrā.

Sagatavotais šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains vai viegli iedzeltens. Tas ir vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav redzamas daļiņas. Nelietojiet šķīdumu, ja tajā ir redzamas daļiņas.

Pārnēsiet visu sagatavotā šķīduma tilpumu atpakaļ stikla šļircē un nekavējoties ievadiet visu šļirces tilpumu (skatīt 6.3. apakšpunktu).

Cablivi ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 31. augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Beļģija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms Cablivi laišanas tirgū reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) katrā dalībvalstī ar vietējo kompetento iestādi jāvienojas par pacienta brīdinājuma kartītes saturu un formātu, tai skaitā arī par saziņas līdzekļiem, izplatīšanas veidiem un visiem citiem aspektiem.

RAĪ jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā tirdzniecībā ir pieejams Cablivi, visi pacienti/aprūpētāji, kuri varētu lietot Cablivi, būtu saņēmuši turpmāk minēto pacienta brīdinājuma kartīti, kurā jābūt iekļautam šādam galvenajam vēstījumam:

- lai mazinātu smagas asiņošanas epizodes risku, īpaši neatliekamās situācijās (piemēram, nelaimes gadījumā), ārsti ir jāinformē par medicīnisku Villebranda faktora blokādi.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cablivi 10 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
caplacizumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs pulvera flakons satur 10 mg kaplacizumaba.
Katra šķīdinātāja pilnšļirce satur 1 ml ūdens injekcijām.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: saharoze, bezūdens citronskābe, trinātrijs citrāta dihidrāts, polisorbāts 80.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Saturs:

1 flakons ar pulveri
1 šļirce ar šķīdinātāju
1 sterils flakona adapters
1 sterila adata
2 spirta salvetes

Saturs:

7 flakoni ar pulveri
7 šļirces ar šķīdinātāju
7 sterili flakona adapteri
7 sterilas adatas
14 spirta salvetes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Intravenozai un subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Cablivi drīkst vienreiz uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) līdz 2 mēnešiem.

Datums, kad zāles izņemtas no ledusskapja: _____

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde, Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Cablivi

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

Vairāku kastīšu iepakojums (ar apzīmējumu *Blue Box*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cablivi 10 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
caplacizumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs pulvera flakons satur 10 mg kaplacizumaba.
Katra šķīdinātāja pilnšļirce satur 1 ml ūdens injekcijām.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: saharoze, bezūdens citronskābe, trinātrija citrāta dihidrāts, polisorbāts 80.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Vairāku kastīšu iepakojums: 7 kastītes ar 1 atsevišķas devas komplektu katrā

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Intravenozai un subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Cablivi drīkst vienreiz uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) līdz 2 mēnešiem.

Datums, kad zāles izņemtas no ledusskapja: _____

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde,
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1305/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Cablivi

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

IEKŠĒJĀ KASTĪTE

Vairāku kastīšu iepakojums (bez apzīmējuma *Blue Box*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cablivi 10 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
caplacizumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs pulvera flakons satur 10 mg kaplacizumaba.
Katra šķīdinātāja pilnšļirce satur 1 ml ūdens injekcijām.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: saharoze, bezūdens citronskābe, trinātrija citrāta dihidrāts, polisorbāts 80.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Saturs:

- 1 flakons ar pulveri
- 1 šļirce ar šķīdinātāju
- 1 sterils flakona adapters
- 1 sterila adata
- 2 spirta salvetes

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļas nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Intravenozai un subkutānai lietošanai
Tikai vienreizējai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Cablivi drīkst vienreiz uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) līdz 2 mēnešiem.

Datums, kad zāles izņemtas no ledusskapja: _____

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde,
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1305/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Cablivi

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Cablivi 10 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
caplacizumabum
i.v. un s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

ŠĶĪDINĀTĀJA ŠĻIRCES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Cablivi šķīdinātājs

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml ūdens injekcijām

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Cablivi 10 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai kaplacizumabs (*caplacizumabum*)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. apakšpunktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Cablivi un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Cablivi lietošanas
3. Kā lietot Cablivi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Cablivi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Cablivi un kādam nolūkam to lieto

Cablivi sastāvā ir aktīvā viela kaplacizumabs. To lieto, lai ārstētu **iegūtas trombotiskas trombocitopēniskas purpuras** epizodi pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 40 kg. Tie ir reti sastopami asins recēšanas traucējumi, kuru dēļ mazajos asinsvados veidojas trombi. Šie trombi var nosprostot asinsvadus un bojāt galvas smadzenes, sirdi, nieres vai citus orgānus. Cablivi novērš šādu trombu veidošanos, neļaujot trombocītiem asinīs salīpt kopā. Šādi darbojoties, Cablivi samazina risku, ka drīz pēc pirmās iegūtas trombotiskas trombocitopēniskas purpuras (*acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*, aTTP) epizodes notiks nākamā.

2. Kas Jums jāzina pirms Cablivi lietošanas

Nelietojiet Cablivi šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret kaplacizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pastāstiet ārstam, ja Jūs:

- ārstēšanas laikā pastiprināti asiņojat vai Jums ir neparasti simptomi, piemēram, galvassāpes, elpas trūkums, nogurums vai ģībonis, kas var liecināt par nopietnu iekšēju asiņošanu. Ārsts var lūgt Jūs pārtraukt ārstēšanu. Ārsts pateiks, kad Jūs varēsiet atsākt ārstēšanu;
- lietojat zāles, kas novērš vai ārstē asins recekļu (trombu) veidošanos, piemēram, varfarīnu, heparīnu, rivaroksabānu, apiksabānu. Ārsts izlems, kā Jūs ārstēt;
- lietojat tādas antiagregantus kā aspirīnu vai mazmolekulāro heparīnu (kas novērš trombu veidošanos). Ārsts izlems, kā Jūs ārstēt;
- ciešat no tādiem ar asiņošanu saistītiem traucējumiem kā hemofīlija. Ārsts izlems, kā Jūs ārstēt;
- ciešat no smagiem aknu darbības traucējumiem. Ārsts izlems, kā Jūs ārstēt;
- gatavojaties operācijai vai zobu ārstēšanai. Ārsts izlems, vai iespējams operāciju atlikt, vai arī pirms operācijas vai zobu ārstēšanas Jums jāpārtrauc lietot Cablivi.

Bērni un pusaudži

Cablivi nav ieteicams lietot bērniem līdz 12 gadu vecumam un bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg.

Citas zāles un Cablivi

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Tāpat pastāstiet ārstam, ja lietojat tādas antikoagulantus kā K vitamīna antagonistus, rivaroksabānu vai apiksabānu, ko lieto trombu gadījumā, vai arī antiagregantus, piemēram, aspirīnu vai mazmolekulāro heparīnu, kas novērš trombu veidošanos.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu. Cablivi nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti. Jūsu ārsts noteiks, vai pārtraukt barošanu ar krūti vai arī nelietot Cablivi, ņemot vērā ieguvumu no barošanas ar krūti bērnam un ieguvumu no Cablivi Jums.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav paredzams, ka Cablivi ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Cablivi satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Cablivi

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ārstēšanu ar Cablivi sāk ārsts ar pieredzi asins slimību ārstēšanā.

Ieteicamā ārstēšanas shēma:

- **pirmā deva**
 - veselības aprūpes speciālists injicē vēnā 1 flakona saturu;
 - zāles tiks ievadītas pirms plazmas apmaiņas sākuma.
- **turpmākās devas**
 - 1 flakona saturs reizi dienā kā injekcija zemādā (zem vēdera ādas);
 - injekcija zemādā tiks ievadīta pēc katras ikdienas plazmas apmaiņas;
 - pēc tam, kad beigsies ikdienas plazmas apmaiņa, Jūsu ārstēšana ar Cablivi turpināsies vēl vismaz 30 dienas, 1 flakona saturu injicējot vienreiz dienā;
 - ārsts var Jūs lūgt turpināt ikdienas terapiju, līdz tiek novērstas Jūsu slimības pamat pazīmes.

Ārsts var izlemt, ka Cablivi drīkstat injicēt Jūs vai Jūsu aprūpētājs. Tādā gadījumā ārsts vai veselības aprūpes speciālists iemācīs Jums vai Jūsu aprūpētājam lietot Cablivi.

Lietošanas norādījumi

Pirmā Cablivi injekcija vēnā jāizdara veselības aprūpes speciālistam. Norādījumi veselības aprūpes speciālistiem par Cablivi injicēšanu vēnā sniegti šīs instrukcijas beigās.

Katrai injekcijai izmantojiet jaunu komplekta iepakojumu injekciju šķīduma pagatavošanai. Nemēģiniet injicēt Cablivi pirms veselības aprūpes speciālists nav Jūs iemācījis to darīt. Nekad nelietojiet to pašu komplektu vēl citai injekcijai.

1. solis - Tīrīšana

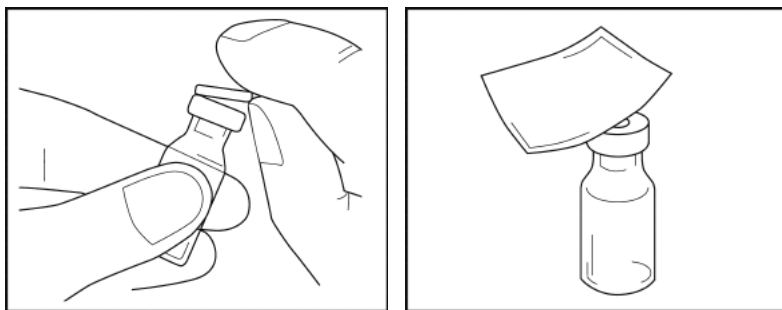
- Rūpīgi ar ziepēm un ūdeni nomazgājiet rokas.
- Sagatavojiet tīru un līdzenu virsmu komplekta iepakojuma novietošanai.
- Pārliecinieties, ka Jums tuvumā ir pieejams atkritumu kontainers.

2. solis - Pirms lietošanas

- Pārlicinieties, ka komplekta iepakojumā nekā netrūkst.
- **Pārbaudiet derīguma termiņu.** Nelietojiet komplektu pēc derīguma termiņa beigām.
- Nelietojiet komplektu, ja iepakojums vai tā saturs ir bojāts.
- Nolieciet visas komplekta sastāvdaļas uz tīras un līdzenas virsmas.
- Ja komplekts netika uzglabāts istabas temperatūrā, ļaujiet flakonam un šļircei dažas minūtes pastāvēt istabas temperatūrā, lai sasniegtu istabas temperatūru (15°C-25°C). Nesildiet tos nekādā citā veidā.

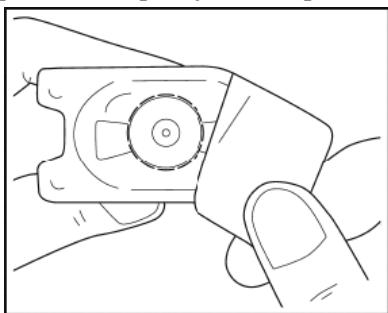
3. solis - Dezinficējiet kaučuka aizbāzni

- Noņemiet atvāzamo plastmasas vāciņu no flakona. Nelietojiet flakonu, ja uz tā nav zaļā plastmasas vāciņa.
- Notīriet atsegtu kaučuka aizbāzni, izmantojot vienu no komplektā esošajām spirta salvetēm, un ļaujiet tam dažas sekundes nožūt.
- Pēc notīrīšanas nepieskarieties kaučuka aizbāžnim un neļaujiet tam saskarties ar citām virsmām.

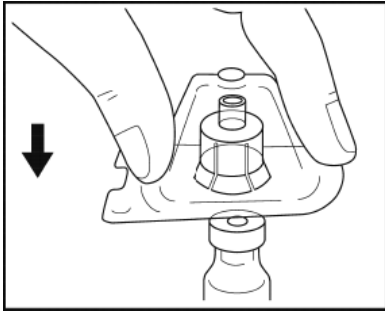


4. solis - Adaptera piestiprināšana

- Paņemiet iepakoto flakona adapteru un noņemiet papīra pārsegu. Atstājiet adapteru atvērta plastkāta iepakojumā. Nepieskarieties adapteram.

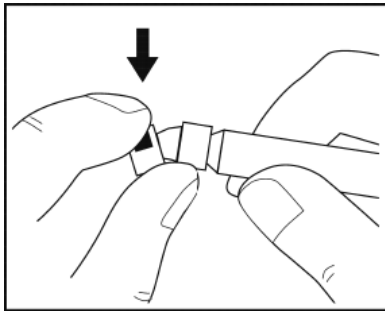


- Kamēr adapters atrodas savā plastikāta iepakojumā, novietojiet adapteru virs flakona.
- Stingri spiediet leļup, līdz adapters nostiprinās tam paredzētajā vietā, adaptera smailei izduroties cauri flakona aizbāžnim. Atstājiet adapteru piestiprinātu flakonam, **joprojām neizņemtu no ārējā iepakojuma.**



5. solis - Sagatavojiet šļirci

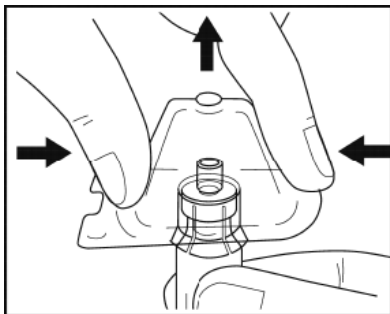
- Turot šļirci vienā rokā, ar otru atlauziet balto vāciņu.
- Nelietojiet šļirci, ja tās baltais vāciņš ir pazudis, nestabils vai bojāts.



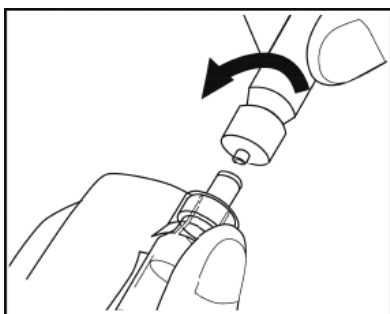
- **Neaizskariet** šļirces galu un neļaujiet tam saskarties ne ar vienu virsmu.
- Novietojiet šļirci uz tīras, līdzenas virsmas.

6. solis - Savienojiet šļirci ar adapteru un flakonu

- Paņemiet flakonu ar piestiprināto adapteru.
- Noņemiet adaptera plastikāta iepakojumu, turot flakonu ar vienu roku un ar otru roku saspiežot adaptera iepakojumu un tad paceļot to augšup. Raugieties, lai adapters neatvienotos no flakona.

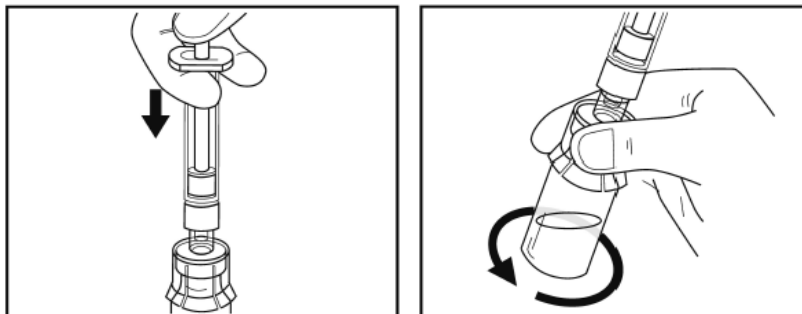


- Ar vienu roku turiet adapteru un tam piestiprināto flakonu. Novietojiet šļirces galu uz flakona adaptera savienotāja daļas.
- Saudzīgi nostipriniet šļirci flakonā, pagriežot to pulksteņa rādītāja virzienā, līdz sajūtat pretestību.



7. solis - Sagatavojiet šķīdumu

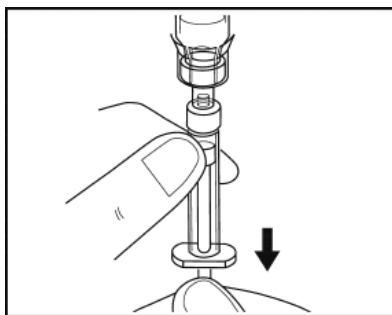
- Turiet flakonu vertikāli uz virsmas ar leju vērstu šļirci.
- Lēnām spiediet šļirces virzuli leju, līdz šļirce ir tukša. Nenoņemiet šļirci no flakona.
- Kamēr šļirce joprojām savienota ar flakona adapteru, saudzīgi paskalojiet flakonu līdz ar piestiprināto šļirci, līdz pulveris ir izšķīdis. Nepieļaujiet putu veidošanos. **Nekratiet** flakonu.



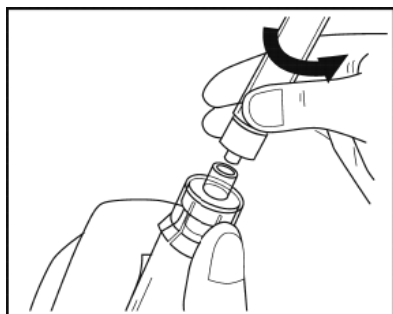
- Ļaujiet flakonom līdz ar piestiprināto šļirci pastāvēt uz virsmas **5 minūtes** istabas temperatūrā, lai ļautu šķīdumam pilnībā izšķīst. Virzulis var pats no sevis pacelties augšup - tas ir normāli.
- Kad 5 minūtes pagājušas, nekavējoties veiciet 8. soli.

8. solis - Ievelciet šķīdumu

- **Pārbaudiet, vai šķīdumā nav** daļiņu. Visam pulverim jābūt izšķīdušam, un šķīdumam jābūt dzidram.
- Lēnām pilnībā nospiediet šļirces virzuli.
- Apgrieziet visu komplektu – flakonu, adapteru un šļirci – otrādi.
- Turot to vertikāli, lēnām velciet virzuli, lai pārvietotu visu šķīdumu šļircē. **Nekratiet**.



9. solis - Sagatavojiet šļirci ievadišanai

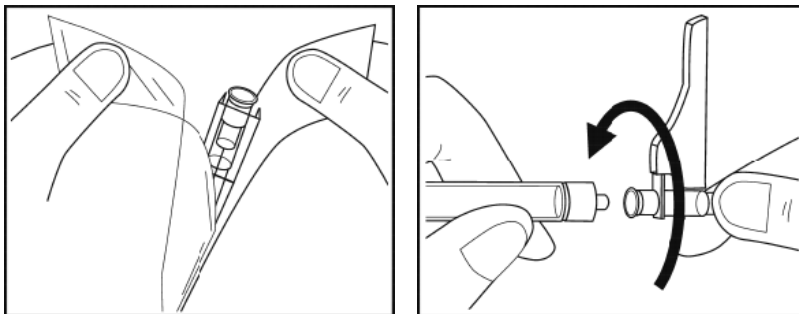


- Apgrieziet visu komplektu – flakonu, adapteru un šļirci – ar pareizo pusi uz augšu (tā, lai šļirce būtu augšpusē). Atvienojiet piepildīto šļirci no adaptera, turot adapteru vienā rokā un saudzīgi griežot šļirci pretēji pulksteņa rādītāja virzienam.
- Ielieciet flakonu un piestiprināto adapteru komplektā esošajā atkritumu konteinerā.
- **Neaizskariet** šļirces galu un neļaujiet tam saskarties ar virsmu. Novietojiet šļirci uz tīras, līdzzenas virsmas.

- Izpildiet 10. soli, lai injicētu kaplacizumabu zem vēdera ādas. Norādījumi veselības aprūpes speciālistiem par Cablivi injicēšanu vēnā sniegti šīs instrukcijas beigās.

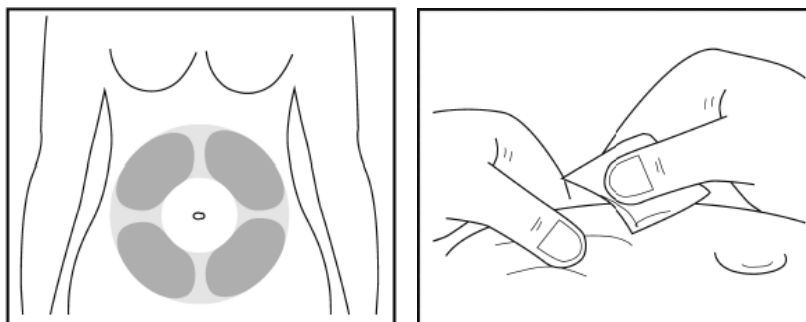
10. solis - Piestipriniet adatu

- Izsaiņojiet adatu, noplēšot adatas iepakojuma papīra pārsegu un izņemot adatu ar aizsargvāciņu.



- Nenoņemot adatas vāciņu, piestipriniet adatu šļircei, griežot to pulksteņa rādītāja virzienā, līdz sajūtat pretestību.
- Atvelciet adatas aizsargu.
- **Pārbaudiet šļirces saturu.** Nelietojiet zāles, ja redzat tajās duļķes, biezumus vai jebko citu, kas neizskatās normāli. Šādā gadījumā sazinieties ar ārstu vai medmāsu.

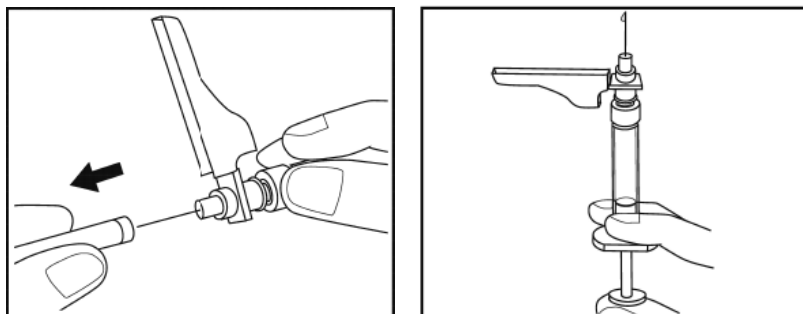
11. solis - Sagatavojiet injekcijas vietu injekcijai zemādā



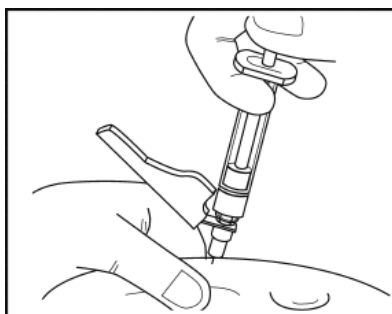
- Izvēlieties injekcijai zemādā piemērotu vietu ("injekcijas vieta") uz vēdera. Neizmantojiet apvidu nabas tuvumā. Izvēlieties citu injekcijas vietu, nevis to pašu, ko izmantojāt iepriekšējā dienā, lai ļautu ādai atgūties pēc injekcijas.
- Izmantojiet otru spirta salveti, lai notīrītu izvēlēto vietu.

12. solis - Ievadīšana

- Piesardzīgi noņemiet adatas aizsargvāciņu un izmetiet to. Pārlicinieties, ka adata pirms injekcijas nekam nepieskaras.
- Šļirci ar augšup vērstu adatu turiet acu augstumā.
- Ar pirkstu piesitot šļircei, panāciet, ka tajā esošie gaisa burbulīši paceļas augšup gala virzienā. Tad lēnām nospiediet virzuli, lai no adatas iztecētu neliels daudzums šķidruma.
- Starp īkšķi un rādītājpirkstu viegli saspiediet notīrīto ādu, lai veidotos kroka.



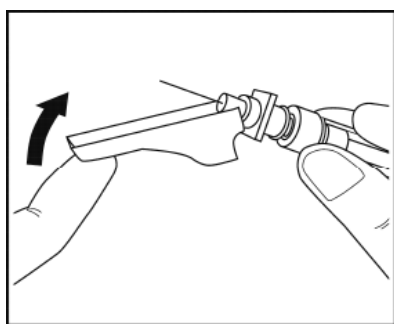
- Turiet šo ādas kroku starp pirkstiem līdz injicēšanas beigām.
- Adatu visā garumā ievadiet ādas krokā tādā leņķī, kā norādīts zīmējumā.
- Nospiediet virzuli līdz galam.



- Adatu izvelciet tādā pašā leņķī, kā to ievadījāt. Neberzējiet injekcijas vietu.

13. solis - Pēc ievadīšanas

- Pēc injekcijas nekavējoties uzlieciet adai aizsargu, līdz tas noklikšķ.



- Šļirci ar adatu izmetiet atkritumu tvertnē.

Ja esat lietojis Cablivi vairāk nekā noteikts

Pārdozēšana ir maz iespējama, jo vienā flakonā ir tikai viena deva. Pastāstiet ārstam, ja domājat, ka esat pārdozējis.

Ja esat aizmirsis lietot Cablivi

Ja izlaižat devu, Jums tā tomēr jāievada, ja nav pagājušas vairāk par 12 stundām pēc noteiktā laika. Ja pēc noteiktā laika ir pagājis vairāk par 12 stundām, neievadiet izlaisto devu, bet parastajā laikā ievadiet nākamo devu.

Ja pārtraucat lietot Cablivi

Lai no ārstēšanas gūtu maksimālo labumu, svarīgi lietot Cablivi atbilstoši norādījumiem un tik ilgi, cik ārsts liek to darīt. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu, pirms pārtraucat ārstēšanu, tāpēc ka pāragra lietošanas pārtraukšana var izraisīt slimības atsākšanos.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Sazinieties ar ārstu nekavējoties, ja Jums rodas kāda no tālāk minētajām smagajām blakusparādībām.

Ilgstoša vai smaga asiņošana.

Ārsts var izlemt nozīmēt Jums stingru novērošanu vai mainīt ārstēšanu.

Klīniskajā pētījumā tika ziņots par blakusparādībām, kas norādītas atbilstoši to biežumam.

Ļoti bieži: var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- asiņojošas smaganas;
- drudzis;
- nogurums;
- galvassāpes;
- deguna asiņošana;
- nātrene.

Bieži: var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem

- asiņošana acī;
- asiņu vemšana;
- asinis izkārnījumos;
- melni, darvai līdzīgi izkārnījumi;
- kuņģa asiņošana;
- asiņojoši hemoroīdi;
- taisnās zarnas asiņošana;
- reakcijas injekcijas vietā: izsitumi, nieze un asiņošana;
- par galvas smadzeņu asiņošanu liecina pēkšņas, stipras galvassāpes, vemšana, samaņas traucējumi, drudzis, dažkārt krampji un sprandas stīvums vai sāpes sprandā;
- muskuļu sāpes;
- trieka;
- asinis urīnā;
- spēcīga menstruālā asiņošana;
- vagināla asiņošana;
- asiņu atklepošana;
- elpas trūkums;
- zilumi.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Cablivi

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un marķējuma pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C). Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Cablivi drīkst vienreiz uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C līdz 2 mēnešiem, bet ne pēc derīguma termiņa. Pēc Cablivi uzglabāšanas istabas temperatūrā nenovietot to atpakaļ ledusskapī. Nekad nepakļaujiet temperatūrai, kas pārsniedz 30 °C.

Nelietojiet Cablivi, ja pirms ievadīšanas pamanāt tajā kādas daļiņas vai krāsas izmaiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Cablivi satur

- **pulvera flakons**
 - Aktīvā viela ir kaplacizumabs.
Katrā flakonā ir 10 mg kaplacizumaba.
 - Citas sastāvdaļas ir saharoze, bezūdens citronskābe, trinātrijs citrāta dihidrāts (skatīt 2. punktu "Cablivi satur nātriju") un polisorbāts 80.
- **pilnšļirce**
 - Pilnšļirce satur 1 ml ūdens injekcijām.

Cablivi ārējais izskats un iepakojums

Cablivi tiek piegādāts kā

- balts pulveris stikla flakonā injekciju šķīduma pagatavošanai un
- ūdens injekcijām pilnšļircē pulvera šķīdināšanai.

Pēc pulvera izšķīdināšanas šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains vai viegli iedzeltens.

Cablivi ir pieejams

- vienas kastītes iepakojumos, kuros katrā ir 1 flakons ar kaplacizumaba pulveri, 1 pilnšļirce ar šķīdinātāju, 1 flakona adapters, 1 adats un 2 spirta salvetes;
- vairāku kastīšu iepakojumos, kuros katrā ir 7 atsevišķas kastītes;
- vairāku devu iepakojumos, kuros katrā ir 7 flakoni ar kaplacizumaba pulveri, 7 pilnšļirces ar šķīdinātāju, 7 flakona adapteri, 7 adatas un 14 spirta salvetes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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-aventis France
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

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

Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Cablivi intravenozā bolus injekcija ārstēšanas sākumā jāveic veselības aprūpes speciālistam. Cablivi deva intravenozai injekcijai jā sagatavo tāpat, kā injekcijai zemādā (skatīt lietošanas norādījumu 1. līdz 9. soli 3. punktā).

Cablivi var ievadīt intravenozi, pievienojot sagatavotu šķīrci standarta Luera pieslēgvietai intravenozā sistēmā vai izmantojot piemērotu adatu. Sistēmu var izskalot ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.