

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cablivi 10 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass med pulver inneholder 10 mg kaplasizumab (caplacizumab)*.
Hver ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske inneholder 1 ml vann til injeksjonsvæsker.

* Kaplasizumab er et humanisert bivalent nanoantistoff, produsert i *Escherichia coli* ved rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Hvitt lyofilisert pulver.
Oppløsningsvæsken er en klar, fargeløs væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Cablivi er indisert for behandling av voksne og ungdom fra 12 år og eldre med en kroppsvekt på minst 40 kg som opplever en episode med ervervet trombotisk trombocytopenisk purpura (aTTP), i tillegg til plasmautskiftning og immunsuppresjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Cablivi skal startes og overvåkes av leger med erfaring i behandling av pasienter med trombotiske mikroangiopatier.

Dosering

Første dose

Intravenøs injeksjon med 10 mg kaplasizumab før plasmautskiftning.

Påfølgende doser

Daglig subkutan administrering av 10 mg kaplasizumab etter hver fullførte plasma utskiftning i hele perioden med daglig plasmautskiftning. Deretter daglig subkutan injeksjon av 10 mg kaplasizumab i 30 dager etter at den daglige plasmautskiftningsbehandlingen er avsluttet.

Dersom det er tegn på vedvarende immunologisk sykdom ved slutten av denne perioden, anbefales det å optimalisere immunsuppresjonsregimet og fortsette daglig subkutan administrering av 10 mg kaplasizumab inntil tegn på underliggende immunologisk sykdom er bedret (f.eks. vedvarende normalisering av ADAMTS13-aktivitetsnivå).

I det kliniske utviklingsprogrammet har kaplasizumab blitt administrert daglig i opptil 71 dager fortløpende. Det foreligger data på rebehandling med kaplasizumab (se pkt. 5.1).

Uteblitt dose

Dersom en dose med Cablivi er uteblitt, kan den administreres innen 12 timer. Dersom det er over 12 timer siden dosen skulle ha blitt gitt, skal den glemte dosen IKKE administreres og neste dose skal administreres i henhold til den vanlige doseringsplanen.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). For spesielle hensyn hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, se pkt. 4.4.

Eldre

Selv om erfaringen med bruk av kaplasizumab hos eldre er begrenset, er det ikke noe som tyder på at dosejustering eller spesielle forholdsregler er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av kaplasizumab hos den pediatriske populasjonen har ikke blitt fastslått i kliniske studier. Doseringen av Cablivi hos ungdom fra 12 år og eldre som har en kroppsvekt på minst 40 kg, er den samme som for voksne (se pkt. 5.2). Ingen anbefalinger kan gis om dosering av Cablivi til barn med kroppsvekt under 40 kg.

Administrasjonsmåte

Den første dosen med Cablivi skal administreres som en intravenøs injeksjon. Påfølgende doser skal administreres via subkutan injeksjon i abdomen.

Injeksjoner i området rundt navlen skal unngås, og påfølgende injeksjoner skal ikke administreres i samme abdominale kvadrant.

Pasienter eller omsorgspersoner kan injisere legemidlet etter egnet opplæring i subkutan injeksjonsteknikk.

For instruksjoner om rekonstituering av Cablivi før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Blødning

Cablivi øker risikoen for blødning. Tilfeller av alvorlig blødning, inkludert livstruende og fatal blødning, har vært rapportert hos pasienter som får kaplasizumab. Slike tilfeller ble i hovedsak rapportert ved samtidig bruk av blodplatehemmere eller antikoagulantia. Kaplasizumab skal brukes

med forsiktighet hos pasienter med underliggende tilstander som kan predisponere dem for en høyere blødningsrisiko.

Ved klinisk signifikant blødning, skal behandlingen med Cablivi avbrytes. Om nødvendig kan bruk av von Willebrands faktorkonsentrat vurderes for å korrigere hemostase. Behandling med Cablivi bør kun gjenopptas etter råd fra en lege med erfaring i behandling av trombotiske mikroangiopatier. Hvis Cablivi gjenopptas, skal pasienten overvåkes nøye for tegn på blødning.

Ved samtidig bruk av orale antikoagulantia, blodplatehemmere, trombolytika eller heparin
Risikoen for blødning er økt ved samtidig bruk av Cablivi og andre legemidler som påvirker hemostase og koagulasjon. Oppstart eller fortsatt behandling med orale antikoagulantia (f.eks. vitamin K-antagonister eller direktevirkende orale antikoagulantia [DOAC] som trombinhemmere eller faktor Xa-hemmere), blodplatehemmere, trombolytika som urokinase, vevsaktivator av plasminogen (t-PA) (f.eks. alteplase) eller heparin, krever nøye vurdering og nøye klinisk overvåkning.

Hos pasienter med koagulopati

På grunn av en potensiell økt blødningsrisiko, må bruk av Cablivi hos pasienter med underliggende koagulopati (f.eks. hemofili, andre koagulasjonsfaktormangler) følges av nøye klinisk overvåkning.

Hos pasienter som gjennomgår kirurgi

Dersom en pasient skal gjennomgå elektiv operasjon, invasiv tannbehandling eller andre invasive inngrep, må pasienten rådes til å informere legen eller tannlegen om at han/hun bruker kaplasizumab og at det er anbefalt å holde tilbake behandlingen i minst 7 dager før den planlagte prosedyren. Pasienten må også informere legen som overvåker behandlingen med kaplasizumab om den planlagte prosedyren. Etter at risikoen for blødning i forbindelse med operasjonen er over og behandlingen med kaplasizumab er gjenopptatt, skal pasienten overvåkes nøye for tegn på blødning.

Dersom akuttkirurgi er nødvendig, er bruk av von Willebrands faktorkonsentrat anbefalt for å korrigere hemostase.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon

Ingen formell studie med kaplasizumab er utført hos pasienter med alvorlig akutt eller kronisk nedsatt leverfunksjon, og det foreligger ingen data om bruk av kaplasizumab i disse populasjonene. Bruk av Cablivi i denne populasjonen krever en nytte/risiko-vurdering og nøye klinisk overvåkning.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier som evaluerer bruk av kaplasizumab med orale antikoagulantia (f.eks. vitamin K-antagonister, direktevirkende orale antikoagulantia [DOAK] som trombinhemmere eller faktor Xa-hemmere), blodplatehemmere, trombolytika som urokinase, tPA (f.eks. alteplase) eller heparin, har blitt utført (se pkt. 4.4 *Ved samtidig bruk av orale antikoagulantia, blodplatehemmere, trombolytika eller heparin*).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av kaplasizumab hos gravide kvinner. Studier hos marsvin viste ingen påvirkning av kaplasizumab på mordyr eller fostre (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Cablivi under graviditet.

Amming

Det er ingen data på bruk av kaplasizumab hos ammende kvinner. Det er ukjent om kaplasizumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for barnet som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Effektene av kaplasizumab på fertilitet hos mennesker er ukjente. I toksikologistudier hos dyr ble det ikke observert noen effekt av kaplasizumab på mannlige og kvinnelige fertilitetsparametere (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Cablivi har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigste bivirkningene i de kliniske studiene TITAN og HERCULES var epistakse, hodepine og gingival blødning. Den vanligste alvorlige bivirkningen var epistakse.

Bivirkningstabell

Bivirkningene er oppført nedenfor i henhold til MedDRAs organklasser og frekvens. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Liste over bivirkninger i studiene TITAN og HERCULES

MedDRA Organklasser	Svært vanlige	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Cerebralt infarkt
Øyesykdommer		Øyeblikning*
Karsykdommer		Hematom*
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Epistakse*	Dyspné, hemoptyse*
Gastrointestinale sykdommer	Gingival blødning*	Hematemese*, hematochezi*, melena*, øvre gastrointestinal blødning*, hemorroideblødning*, rektal blødning*, bukvegghematom*
Hud- og underhudssykdommer	Urtikaria	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier		Hematuri*

MedDRA Organklasser	Svært vanlige	Vanlige
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Menoragi*, vaginal blødning*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi, fatigue	Blødning på injeksjonsstedet*, pruritus på injeksjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet, reaksjon på injeksjonsstedet
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Subaraknoidalblødning*

*Blødningshendelser: se nedenfor

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Blødning

I kliniske studier forekom blødning i ulike kroppssystemer, uavhengig av behandlingsvarighet. Etter markedsføring har tilfeller av alvorlig blødning, inkludert livstruende og fatal blødning, vært rapportert hos pasienter som får kaplasizumab. Slike tilfeller ble i hovedsak rapportert ved samtidig bruk av blodplatehemmere eller antikoagulantia. I tilfeller med klinisk signifikant blødning, vurder tiltakene beskrevet i pkt. 4.4 og 4.9.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde fra om enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Basert på den farmakologiske virkningen av kaplasizumab, er det mulighet for økt blødningsrisiko ved overdosering. Nøye overvåkning av tegn og symptomer på blødning anbefales (se pkt. 4.4.).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antitrombotiske midler, ATC-kode: B01AX07.

Virkningsmekanisme

Kaplasizumab er et humanisert bivalent nanoantistoff som består av to identiske humaniserte byggeklosser (PMP12A2hum1), genetisk forbundet med en tre-alanin-binding, målrettet mot A1-domenet til von Willebrands faktor, og hemmer interaksjonen mellom von Willebrands faktor og blodplater. Kaplasizumab forhindrer dermed den ultrastore von Willebrands faktor-medierte blodplateadhesjonen som er karakteristisk for aTTP. Det påvirker også disposisjonen av von Willebrands faktor, og fører til forbigående reduksjoner av totalt von Willebrands faktor-antigennivå og samtidig reduksjon av faktor VIII:C-nivåer under behandlingen.

Farmakodynamiske effekter

Måltrettet inhibering

Den farmakologiske effekten av kaplasizumab på målinhibering ble målt ved bruk av to biomarkører for von Willebrands faktor-aktivitet, ristocetin-indusert blodplateaggregering (RIPA) og ristocetinkofaktor (RICO). Full inhibering av von Willebrands faktor-mediert blodplateaggregering av kaplasizumab er indikert ved RIPA- og RICO-nivåer som faller under henholdsvis 10 % og 20 %. Alle kliniske studier med kaplasizumab viste raske reduksjoner i RIPA- og/eller RICO-nivåer etter behandlingsstart, med gjenoppretting til baseline-nivå innen 7 dager etter seponering. 10 mg subkutan dose hos pasienter med aTTP fremkalte fullstendig inhibering av von Willebrands faktor-mediert blodplateaggregering, som vist ved RICO-nivåer på < 20 % gjennom hele behandlingsperioden.

Måldisposisjon

Den farmakologiske virkningen av kaplasizumab på måldisposisjon ble målt ved bruk av von Willebrands faktor-antigen og faktor VIII-koagulasjonsaktivitet (faktor VIII:C) som biomarkører. Ved gjentatt administrering av kaplasizumab ble det observert en reduksjon på 30-50 % av von Willebrands faktor-antigennivåer i kliniske studier, som nådde maksimum innen 1-2 dager med behandling. Fordi von Willebrands faktor fungerer som bærer for faktor VIII, resulterte reduserte von Willebrands faktor-antigennivåer i en tilsvarende reduksjon i faktor VIII:C-nivåer. De reduserte von Willebrands faktor-antigen- og FVIII:C-nivåene var forbigående og gikk tilbake til baseline ved opphør av behandling.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten og sikkerheten til kaplasizumab hos voksne som opplever en episode av aTTP ble etablert i 3 randomiserte, kontrollerte studier: Fase III-studien ALX0681-C301 "HERCULES", fase III-studien ALX0681-C302 "HERCULES" og fase II-studien ALX-0681-2.1/10 "TITAN".

Effekt

ALX0681-C301-studien (HERCULES)

I denne dobbeltblinde, placebokontrollerte studien ble pasienter med en episode av aTTP randomisert 1:1 til å motta enten kaplasizumab eller placebo i tillegg til daglig plasmautskiftning og immunsuppresjon. Pasienter fikk én enkelt intravenøs bolusinjeksjon på 10 mg kaplasizumab eller placebo før den første plasmautskiftningen i studien. Dette ble etterfulgt av daglige subkutane injeksjoner av 10 mg kaplasizumab eller placebo etter hver fullførte plasmautskiftning så lenge den daglige plasmautskiftningsperioden varte og deretter i 30 påfølgende dager. Dersom det ved slutten av denne behandlingsperioden var tegn på vedvarende underliggende sykdomsaktivitet (som tyder på en overhengende risiko for tilbakefall), kunne behandlingen forlenges ukentlig i maksimalt 4 uker sammen med optimalisering av immunsuppresjon. Dersom det oppstod tilbakefall mens det ble gitt studielegemiddel, ble pasientene byttet til åpen kaplasizumab. De ble igjen behandlet så lenge daglig plasmautskiftning varte og deretter i 30 påfølgende dager. Dersom det ved slutten av denne behandlingsperioden var tegn på vedvarende underliggende sykdom, kunne åpen behandling med kaplasizumab forlenges ukentlig i maksimalt 4 uker sammen med optimalisering av immunsuppresjon. Pasientene ble fulgt i 1 måned etter seponering av behandlingen. Ved tilbakefall i oppfølgingsperioden (det vil si etter at behandlingen med studielegemiddel var seponert), var det ingen gjeninnføring av studielegemiddel, og tilbakefallet skulle behandles i henhold til behandlingsstandard.

I denne studien ble 145 pasienter som opplevde en episode av aTTP randomisert (72 til kaplasizumab og 73 til placebo). Pasientalderen varierte fra 18 til 79 år, med et gjennomsnitt på 46 år. Halvparten av pasientene opplevde sin første episode av aTTP. Sykdoms karakteristikk ved baseline var typiske for aTTP.

Median behandlingsvarighet med kaplasizumab i den dobbeltblindede perioden var 35 dager.

Behandling med kaplasizumab resulterte i en statistisk signifikant reduksjon i tid til respons ved blodplattetelling ($p < 0,01$). Pasienter behandlet med kaplasizumab hadde 1,55 ganger høyere sannsynlighet for å oppnå respons i blodplattetall på et gitt tidspunkt, sammenlignet med pasienter behandlet med placebo.

Behandling med kaplasizumab resulterte i en 74 % reduksjon i det sammensatte endepunktet med prosentandelen av pasienter med aTTP-relatert død, (0/72, placebo 3/73), forverring av aTTP (3/72, placebo 28/73) eller minst én alvorlig tromboembolisk hendelse under behandling med studielegemiddel (6/72, placebo 6/73) ($p < 0,0001$). Det var ingen dødsfall i kaplasizumab-gruppen og 3 dødsfall i placebogruppen under behandlingstiden med studielegemiddel.

Andelen pasienter med et tilbakefall av aTTP (forverring eller tilbakefall) i den totale studieperioden (inkludert 28 dagers oppfølging etter seponering av studielegemiddel), var 67 % lavere i kaplasizumab-gruppen (9/72, tilbakefall 6/72) sammenlignet med placebogruppen (28/73, tilbakefall 0/73) ($p < 0,001$).

Ingen pasienter behandlet med kaplasizumab (0/72) var refraktære mot behandling (definert som fravær av dobling i trombocytall etter 4 dager med standardbehandling og forhøyet LDH), sammenlignet med tre pasienter behandlet med placebo (3/73).

Behandlingen med kaplasizumab reduserte gjennomsnittlig antall dager med plasmautskifting, volum plasma som ble brukt, gjennomsnittlig oppholdstid på intensivavdeling og gjennomsnittlig lengde på sykehusinnleggelse i studielegemiddelbehandlingstiden.

Tabell 2. Oppsummering av antall dager med plasmautskifting (PE), totalvolum av PE som ble brukt, antall dager innlagt på sykehus og intensivavdeling hos ITT-populasjonen

		Placebo	Kaplasizumab
Antall dager med plasmautskifting (dager)	N Gjennomsnitt (SE)	73 9,4 (0,81)	71 5,8 (0,51)
Totalt volum plasma brukt (liter)	N Gjennomsnitt (SE)	73 35,93 (4,17)	71 21,33 (1,62)
Lengde på sykehusinnleggelse (dager)	N Gjennomsnitt (SE)	73 14,4 (1,22)	71 9,9 (0,70)
Antall dager på intensivavdeling	N Gjennomsnitt (SE)	27 9,7 (2,12)	28 3,4 (0,40)

N: antall evaluerte pasienter, SE: standardfeil

ALX0681-C302-studien (Post-HERCULES)

Post-HERCULES-studien var en fase III, 36-måneders oppfølgingsstudie fra HERCULES (opprinnelig studie), for å evaluere de langsiktige resultatene samt sikkerhet og effekt av gjentatt bruk av kaplasizumab hos pasienter som fikk tilbakefall av aTTP. Totalt fikk 104 av 108 pasienter som fullførte den opprinnelige studien (75 som fikk kaplasizumab i HERCULES, hvorav 49 ikke fikk tilbakefall av aTTP før inkludering i Post-HERCULES, og 29 som kun fikk behandlingsstandard (standard of care, SoC) i HERCULES) ble inkludert i Post-HERCULES-studien der pasientene deltok på studievisitter to ganger årlig. Pasientene kunne få åpen kaplasizumab sammen med behandlingsstandard som behandling ved tilbakefall av aTTP.

Totalt hadde 19 pasienter minst 1 tilbakefall av aTTP, og 6 pasienter hadde et tilbakefall nummer 2. Hos pasienter behandlet med kaplasizumab ved tilbakefall, var alle hendelser av aTTP fra første episode med tilbakefall bedret eller i bedring ved studieslutt.

Den generelle sikkerhetsprofilen for rebehandling med kaplasizumab var tilsvarende den som ble observert i andre kliniske studier av aTTP.

Immunogenitet

I kliniske studier utviklet opptil 11 % av pasientene antistoffer mot legemidlet (ADA) under behandlingen. Ingen innvirkning på klinisk effekt ble observert, og ingen alvorlige bivirkninger ble funnet å være assosiert med disse ADA-responsene.

Pediatrik populasjon

Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk og pkt 5.2 for resultater av modellerings- og simuleringstudier for pediatriske pasienter. Det er ingen kliniske data for pediatriske pasienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til kaplasizumab er undersøkt hos friske personer etter enkel intravenøs infusjon og etter enkel og gjentatte subkutane injeksjoner. Farmakokinetikken hos pasienter med aTTP ble undersøkt ved enkel intravenøs og gjentatte subkutane injeksjoner.

Farmakokinetikken til kaplasizumab er ikke-doseproporsjonal, som karakterisert av målmediert disposisjon. Hos friske frivillige som fikk 10 mg kaplasizumab subkutan én gang daglig, ble maksimal konsentrasjon observert ved 6-7 timer etter dosering, og steady-state ble nådd etter første administrering, med minimal akkumulering.

Absorpsjon

Etter subkutan administrering absorberes kaplasizumab raskt og nesten fullstendig (estimert $F > 0,901$) i systemisk sirkulasjon.

Distribusjon

Etter absorpsjon bindes kaplasizumab til målet og distribueres til godt perfunderte organer. Hos pasienter med aTTP ble det sentrale distribusjonsvolumet estimert til 6,33 l.

Biotransformasjon/eliminering

Farmakokinetikken til kaplasizumab avhenger av uttrykket av målet, von Willebrands faktor. Høyere nivåer av von Willebrands faktor-antigen, slik som hos pasienter med aTTP, øker fraksjonen av legemiddel-målkomplekset beholdt i sirkulasjonen. $T_{1/2}$ av kaplasizumab er derfor konsentrasjons- og målnivåavhengig. Målbundet kaplasizumab antas å kataboliseres i leveren, mens ubundet kaplasizumab antas å bli utskilt renalt.

Karakteristikk i spesifikke grupper

Farmakokinetikken til kaplasizumab ble bestemt ved bruk av en farmakokinetisk populasjonsanalyse av sammensatte farmakokinetiske data. Kroppsvekten ble allometrisk inkludert i modellen. Forskjeller i de ulike delpopulasjonene ble undersøkt. I undersøkte populasjoner påvirket ikke kjønn, alder, blodgruppe og etnisitet farmakokinetikken til kaplasizumab.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Ingen formell studie av effekten av nedsatt lever- eller nyrefunksjon på farmakokinetikken til kaplasizumab er utført. I populasjons-PK/PD-modellen hadde nyrefunksjonen (CrCL) en statistisk signifikant effekt som resulterte i begrenset økning i forventet eksponering (AUCss) ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. I de kliniske studiene av pasienter med TTP, viste de som hadde nedsatt nyrefunksjon ikke ytterligere risiko for bivirkninger.

Pediatrisk populasjon

Basert på 'pooled' data fra kliniske studier på voksne ble det utviklet en farmakokinetisk-farmakodynamisk (PK/PD) populasjonsmodell. Denne beskriver interaksjonen mellom kaplasizumab og von Willebrands faktor-antigen (vWF:Ag) etter intravenøs og subkutan administrering av kaplasizumab hos ulike voksne populasjoner, ved ulike dosenivåer. For barn i alderen 2 til under 18 år ble det utført simuleringer basert på denne PK/PD-modellen. Disse predikerer at eksponering og suppresjon av vWF:Ag er forventet å være liknende som hos voksne, når 10 mg/dag brukes hos barn med en kroppsvekt ≥ 40 kg, og når 5 mg/dag brukes hos barn med en kroppsvekt < 40 kg.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I samsvar med virkningsmåten, har toksikologistudier av kaplasizumab vist økt blødningstendens hos marsvin (hemoragisk subkutan vev på injeksjonsstedene) og cynomolgusaper (hemoragisk subkutan vev på injeksjonsstedene, neseblødning, overdreven menstruasjonsblødning, hematom på steder dyrene hadde blitt håndtert eller eksperimentelle prosedyrer utført, langvarig blødning ved injeksjonssteder). Videre ble farmakologirelaterte reduksjoner av von Willebrands faktor-antigen og dermed faktor VIII:C sett hos cynomolgusaper og i mindre grad for faktor VIII:C hos marsvin.

En embryoføtal utviklingsstudie ble utført i marsvin, uten rapporterte tegn på toksisitet. En toksikokinetisk oppfølgingsstudie av drektige marsvin vurderte eksponering for kaplasizumab hos mordyr og foster. Resultatene indikerte eksponering for kaplasizumab i mordyr og, i mye mindre grad foster, uten rapporterte effekter på fosterutvikling. Det er usikkert om foster hos primater og mennesker eksponeres for kaplasizumab siden proteiner som mangler en Fc-del, ikke antas å fritt passere placentabarrieren.

Det er ikke utført studier for å evaluere det mutagene potensialet av kaplasizumab, da slike tester ikke er relevante for biologiske stoffer. Basert på en risikovurdering av karsinogenisitet, ble dedikerte studier ikke funnet nødvendige.

Dedikerte dyreforsøk som vurderer effekten av kaplasizumab på mannlig og kvinnelig fertilitet, er ikke utført. I toksisitetstester med gjentatt dosering i cynomolgusaper, ble det ikke observert noen påvirkning av kaplasizumab på fertilitetsparametre hos hanner (testikkelstørrelse, sædfunksjon, histopatologisk analyse av testikler og bitestikler) og hunner (histopatologisk analyse av reproduksjonsorganer, periodisk vaginal cytologi).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Pulver

Sukrose
Sitronsyre, vannfri (E 330)
Trinatriumsitratdihydrat (E 331)
Polysorbat 80

Oppløsningsvæske

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Hetteglass (uåpnet)

5 år.

Rekonstituert oppløsning

Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk har blitt påvist i 4 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart, med mindre metoden for rekonstituering utelukker risiko for mikrobiell kontaminasjon.

Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold før bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Cablivi kan oppbevares ved en temperatur på høyst 25 °C i en enkeltperiode på opptil 2 måneder, men ikke utover utløpsdatoen. Ikke sett Cablivi tilbake i kjøleskap for oppbevaring etter oppbevaring i romtemperatur.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulver

Hetteglass (type I-glass) med en propp (butylgummi), en forsegling (aluminium) og en hette (polypropylen) som inneholder 10 mg kaplasizumab.

Oppløsningsvæske

Ferdigfylt sprøyte (sylinderampulle av type I-glass lukket med brombutylgummipropp) med 1 ml vann til injeksjonsvæsker.

Pakningsstørrelse

- Endosepakning som inneholder 1 hetteglass med pulver, 1 ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske, 1 hetteglassadapter, 1 hypodermisk kanyle (30 G) og 2 spritservietter.
- Flerdosepakning som inneholder 7 endosepakninger.
- Flerdosepakning som inneholder 7 hetteglass med pulver, 7 ferdigfylte sprøyter med oppløsningsvæske, 7 hetteglassadaptere, 7 hypodermiske kanyler (30 G) og 14 spritservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

For både intravenøs og subkutan administrering skal pulveret i hetteglasset rekonstitueres ved hjelp av hetteglassadapteren og all oppløsningsvæsken i den ferdigfylte sprøyten. Oppløsningsvæsken bør tilsettes sakte og blandes forsiktig for å unngå skumdannelse av oppløsningen. La hetteglasset med tilkoblet sprøyte stå i 5 minutter ved romtemperatur.

Den rekonstituerte oppløsningen er klar, fargeløs eller svakt gul. Den skal kontrolleres visuelt for partikler. Oppløsning med partikler skal ikke brukes.

Overfør hele volumet av den rekonstituerte oppløsningen tilbake til glasssprøyten og administrer umiddelbart hele volumet i sprøyten (se pkt. 6.3).

Cablivi er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første autorisasjon: 31. august 2018
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgia

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
 - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før markedsføring av Cablivi i hver medlemsstat, må innehaver av markedsføringstillatelsen bli enig med nasjonal kompetent myndighet om innholdet og formatet på pasientkortet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmodaliteter og alle andre aspekter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre at i hver medlemsstat hvor Cablivi blir markedsført, får alle pasienter/omsorgspersoner som forventes å bruke Cablivi følgende pasientkort som skal inneholde følgende hovedbudskap:

- for å begrense risikoen for alvorlige blødningssituasjoner spesielt i akutte situasjoner (f.eks. ulykker) å informere leger om den medisinske blokkeringen av von Willebrand faktor.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cablivi 10 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
caplacizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hvert hetteglass med pulver inneholder 10 mg caplacizumab.
Hver ferdigfylte sprøyte med oppløsningsvæske inneholder 1 ml vann til injeksjonsvæsker.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sukrose, vannfri sitronsyre, trinatriumsitratdihydrat, polysorbat 80.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold:

1 hetteglass med pulver
1 sprøyte med oppløsningsvæske
1 steril hetteglassadapter
1 steril kanyle
2 spritservietter

Innhold:

7 hetteglass med pulver
7 sprøyter med oppløsningsvæske
7 sterile hetteglassadaptere
7 sterile kanyler
14 spritservietter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs og subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Cablivi kan oppbevares ved romtemperatur (høyst 25 °C) i en enkelt periode på opptil 2 måneder.

Dato tatt ut av kjøleskap: _____

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde, Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Cablivi

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE KARTONG****Flerdosepakning (inneholder Blue Box)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cablivi 10 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
caplacizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hvert hetteglass med pulver inneholder 10 mg caplacizumab.
Hver ferdigfylte sprøyte med oppløsningsvæske inneholder 1 ml vann til injeksjonsvæsker.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sukrose, vannfri sitronsyre, trinatriumsitratdihydrat, polysorbat 80.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Flerdosepakning: 7 endosepakninger

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs og subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Cablivi kan oppbevares ved romtemperatur (høyst 25 °C) i en enkelt periode på opptil 2 måneder.

Dato tatt ut av kjøleskap: _____

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde,
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1305/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Cablivi

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

INDRE KARTONG

Flerdosepakning (uten Blue Box)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cablivi 10 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
caplacizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hvert hetteglass med pulver inneholder 10 mg caplacizumab.
Hver ferdigfylte sprøyte med oppløsningsvæske inneholder 1 ml vann til injeksjonsvæsker.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sukrose, vannfri sitronsyre, trinatriumsitratdihydrat, polysorbat 80.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold:

- 1 hetteglass med pulver
- 1 sprøyte med oppløsningsvæske
- 1 steril hetteglassadapter
- 1 steril kanyle
- 2 spritservietter

Del av flerdosepakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs og subkutan bruk.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Cablivi kan oppbevares ved romtemperatur (høyst 25 °C) i en enkelt periode på opptil 2 måneder.

Dato tatt ut av kjøleskap: _____

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde,
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1305/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Cablivi

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Cablivi 10 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
caplacizumab
i.v. og s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT FOR SPRØYTE MED OPPLØSNINGSVÆSKE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsvæske for Cablivi

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml vann til injeksjonsvæsker

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Cablivi 10 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning kaplasizumab (caplacizumab)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Cablivi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Cablivi
3. Hvordan du bruker Cablivi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Cablivi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Cablivi er og hva det brukes mot

Cablivi inneholder virkestoffet kaplasizumab. Det brukes til å behandle en episode av **ervert trombotisk trombocytopenisk purpura** hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre som har en kroppsvekt på minst 40 kg. Dette er en sjelden blodproppssykdom der blodpropper dannes i små blodkar. Disse blodproppene kan blokkere blodårer og skade hjernen, hjertet, nyrene eller andre organer. Cablivi forhindrer dannelsen av disse blodproppene ved å hindre at blodplater i blodet klumper seg sammen. Ved å gjøre dette, reduserer Cablivi risikoen for å oppleve en ny episode med trombotisk trombocytopenisk purpura (aTTP) straks etter den første.

2. Hva du må vite før du bruker Cablivi

Ikke bruk Cablivi

- dersom du er allergisk overfor kaplasizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege dersom du:

- blør kraftig eller opplever uvanlige symptomer som hodepine, kortpustethet, tretthet eller besvimelse, noe som kan tyde på alvorlig indre blødning. Legen kan be deg om å avslutte behandlingen. Legen vil si fra når du kan starte behandlingen på nytt.
- bruker legemidler som forhindrer eller behandler blodpropper, som warfarin, heparin, rivaroksaban, apiksaban. Legen bestemmer hvordan du bør behandles.
- bruker blodplatehemmere som acetylsalicylsyre eller lavmolekylært heparin (som forhindrer blodpropper). Legen bestemmer hvordan du bør behandles.
- har en blødningssykdom som hemofili. Legen bestemmer hvordan du bør behandles.
- har alvorlig nedsatt leverfunksjon. Legen bestemmer hvordan du bør behandles.
- skal ha en operasjon eller tannbehandling. Legen din bestemmer om dette kan utsettes, eller om du bør slutte å ta Cablivi før operasjonen eller tannbehandlingen.

Barn og ungdom

Cablivi anbefales ikke hos barn under 12 år og ved kroppsvekt mindre enn 40 kg.

Andre legemidler og Cablivi

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Si også fra til legen dersom du bruker blodfortynnende midler som vitamin K-antagonister, rivaroksaban eller apiksaban, som behandler blodpropper, eller blodplatehemmere som acetylsalicylsyre, eller lavmolekylært heparin, som forhindrer blodpropper.

Graviditet og amming

Snakk med lege dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid. Bruk av Cablivi anbefales ikke under graviditet.

Snakk med legen dersom du ammer. Legen vil gi deg råd om du skal slutte å amme eller ikke bruke Cablivi, tatt i betraktning fordelene ved amming for barnet og fordelene ved Cablivi for deg.

Kjøring og bruk av maskiner

Cablivi forventes ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Cablivi inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Cablivi

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek dersom du er usikker.

Behandling med Cablivi startes opp av en lege med erfaring innen blodsykdommer.

Anbefalt behandling er

- **første dose**
 - 1 hetteglass injisert i en blodåre (vene) av helsepersonell
 - legemidlet gis før man starter plasmautskiftning
- **påfølgende doser**
 - 1 hetteglass én gang daglig som subkutan injeksjon (under huden på magen)
 - den subkutane injeksjonen blir gitt etter hver daglige plasmautskiftning
 - etter at daglige plasmautskiftninger er fullført, fortsetter behandlingen med Cablivi i minst 30 dager med injeksjon av 1 hetteglass én gang daglig.
 - legen kan be deg om å fortsette den daglige behandlingen til underliggende tegn på sykdommen er gått tilbake

Legen kan bestemme at du eller din omsorgsperson kan injisere Cablivi. I dette tilfellet, vil legen eller helsepersonell gi deg eller omsorgspersonen opplæring i hvordan Cablivi skal brukes.

Bruksanvisning

Den første injeksjonen med Cablivi i blodåren skal gis av helsepersonell. Instruksjoner for helsepersonell om hvordan Cablivi injiseres i en blodåre finnes på slutten av pakningsvedlegget.

Bruk en ny pakning før hver injeksjon for å klargjøre injeksjonsoppløsningen. Ikke prøv å injisere Cablivi før du har blitt opplært av helsepersonell i hvordan dette skal gjøres. Bruk aldri settet til en annen injeksjon.

Trinn 1 – Rengjøring

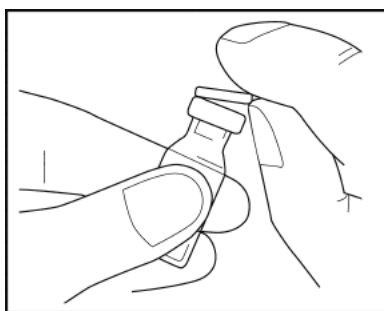
- Vask hendene grundig med såpe og vann.
- Gjør klar et rent, flatt sted der du legger pakningen.
- Påse at du har en avfallsbeholder nær deg.

Trinn 2 – Før bruk

- Påse at pakningen er komplett.
- **Sjekk utløpsdatoen.** Skal ikke brukes dersom utløpsdatoen er passert.
- Settet skal ikke brukes dersom pakningen eller gjenstandene i pakningen er skadet på noen måte.
- Legg alle delene i settet på et rent, flatt sted.
- Dersom settet ikke ble oppbevart ved romtemperatur, la hetteglasset og sprøyten nå romtemperatur (15 °C–25 °C) ved å la dem stå i romtemperatur i noen minutter. De skal ikke varmes opp på noen annen måte.

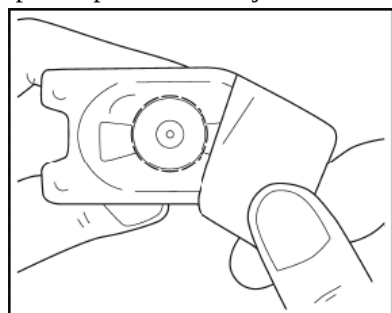
Trinn 3 – Desinfiser gummiproppen

- Ta plasthetten av hetteglasset. Ikke bruk hetteglasset dersom den grønne plasthetten mangler.
- Rengjør den eksponerte gummiproppen ved hjelp av én av de medfølgende spritserviettene og la den tørke i noen sekunder.
- Etter rengjøring skal gummiproppen ikke berøres eller komme borti noe annet.

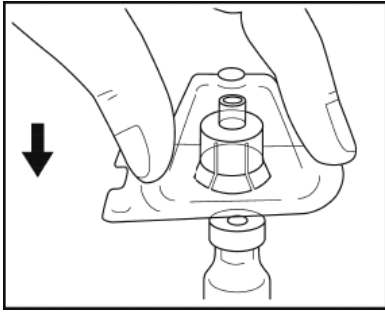


Trinn 4 – Sett på adapteren

- Finn frem den innpakkede hetteglassadapteren og fjern papiromslaget. La adapteren ligge i den åpne plastemballasjen. Ikke berør selve adapteren.

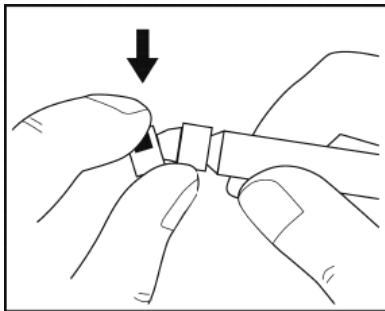


- Legg adapteren over hetteglasset mens adapteren fremdeles ligger i plastemballasjen.
- Trykk hardt ned inntil adapteren knepper på plass, med adapterspissen gjennom hetteglassproppen. La adapteren være festet til hetteglasset, **fremdeles i den utvendige emballasjen.**



Trinn 5 – Klargjør sprøyten

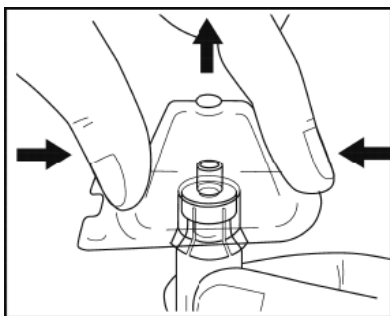
- Hold sprøyten i hånden, og bryt av den hvite hetten med den andre hånden.
- Ikke bruk sprøyten dersom den hvite hetten mangler, er løs eller skadet.



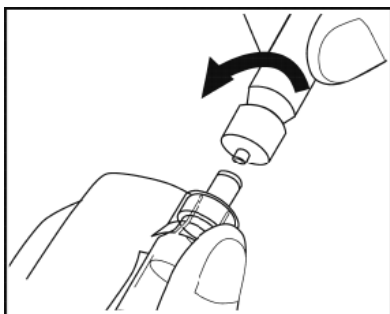
- **Ikke berør** sprøytetuppen eller la den komme i kontakt med noe annet.
- Legg sprøyten på den rene, flate overflaten.

Trinn 6 – Koble sprøyten til adapteren og hetteglasset

- Ta opp hetteglasset med påsatt adapter.
- Ta av plastemballasjen fra adapteren ved å holde hetteglasset med én hånd, trykk på sidene på adapteremballasjen med den andre hånden, og løft deretter emballasjen opp. Sørg for at adapteren ikke løsner fra hetteglasset.

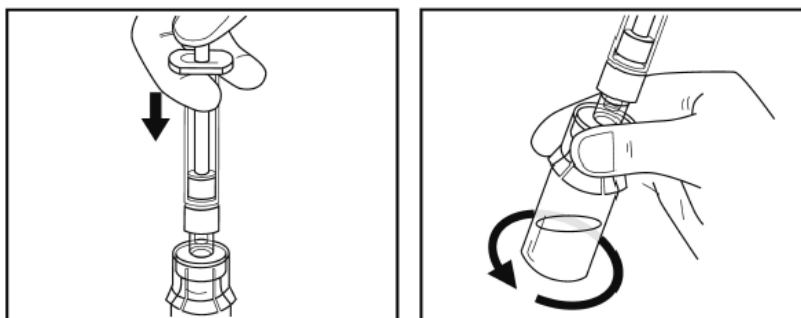


- Hold adapteren med påsatt hetteglass med den ene hånden. Sett sprøytetuppen på koblingsstykket på hetteglassadapteren.
- Lås sprøyten forsiktig til hetteglasset ved å vri den med urviseren til det møtes motstand.



Trinn 7 – Klargjør oppløsningen

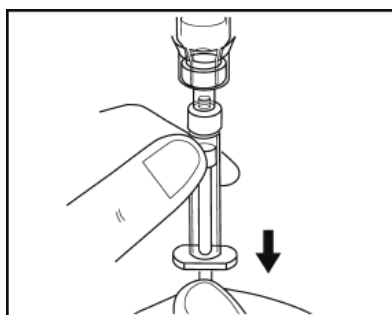
- La hetteglasset stå loddrett på flaten med sprøyten vendt ned.
- Skyv sprøytestempelet langsomt ned til sprøyten er tom. Ikke fjern sprøyten fra hetteglasset.
- Med sprøyten fortsatt koblet til hetteglassadapteren, virvler du forsiktig hetteglasset med tilkoblet sprøyte til pulveret er oppløst. Unngå skumdannelse. **Ikke rist på** hetteglasset.



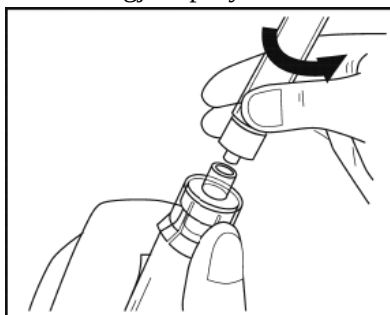
- La hetteglasset med tilkoblet sprøyte stå i **5 minutter** ved romtemperatur for å la løsningen oppløses helt. Stempelet vil kanskje løftes opp av seg selv - dette er normalt.
- Gå umiddelbart til trinn 8 etter disse 5 minuttene.

Trinn 8 – Trekk opp oppløsningen

- **Sjekk om oppløsningen** har partikler. Alt pulver skal være oppløst og oppløsningen skal være klar.
- Trykk sprøytestempelet langsomt helt ned.
- Snu hele enheten – hetteglass, adapter og sprøyte – opp-ned.
- Mens den holdes loddrett, trekk langsomt i stempelet for å overføre all oppløsning inn i sprøyten. Skal ikke ristes.



Trinn 9 – Klargjør sprøyten for administrering

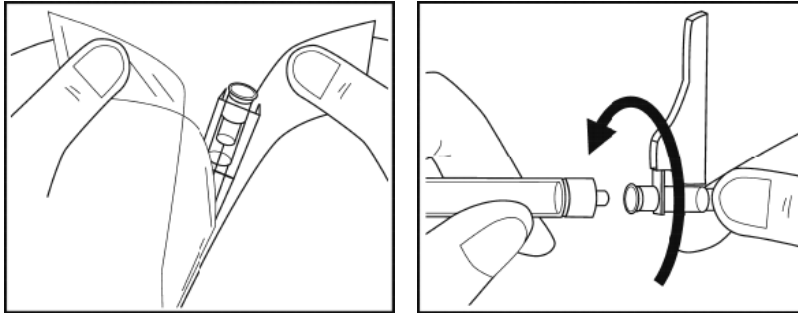


- Snu hele enheten – hetteglass, adapter og sprøyte – med riktig side opp (med sprøyten øverst). Koble den fylte sprøyten fra adapteren ved å holde adapteren i én hånd og forsiktig snu sprøyten mot urviseren.
- Legg hetteglasset og tilkoblet adapter inn i avfallsbeholderen som følger med.
- **Ikke berør** sprøytetuppen eller la den komme borti noe. Legg sprøyten på den rene, flate overflaten.

- Gå til trinn 10 for å injisere kaplasizumab under huden på magen. Instruksjoner for helsepersonell om hvordan Cablivi injiseres i en blodåre finnes på slutten av pakningsvedlegget.

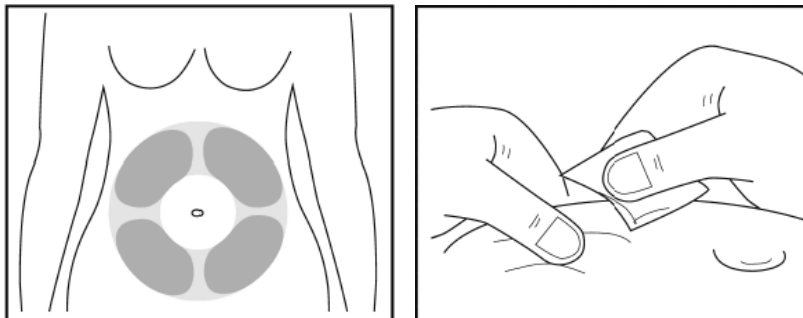
Trinn 10 – Fest kanylen

- Pakk ut kanylen ved å trekke papiromslaget av kanyleemballasjen og ta ut kanylen med beskyttelseshetten.



- Uten å fjerne kanylehetten festes kanylen til sprøyten ved å vri den med urviseren til det møtes motstand.
- Trekk kanylesikkerhetsskjoldet tilbake.
- **Sjekk innholdet i sprøyten.** Ikke bruk legemidlet dersom du ser uklarhet, klumper eller noe annet enn det som virker normalt. Kontakt lege eller sykepleier dersom dette skjer.

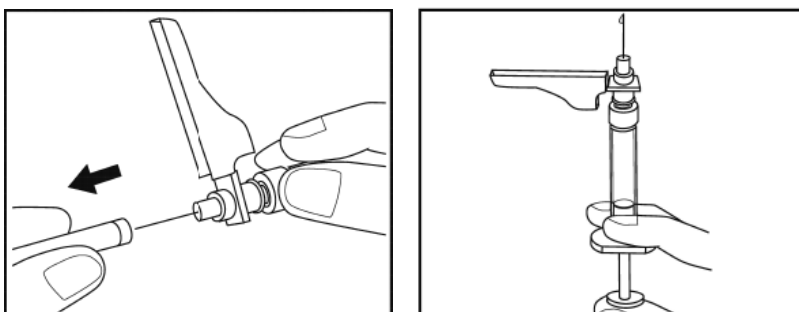
Trinn 11 – Klargjør injeksjonsstedet for injeksjon under huden



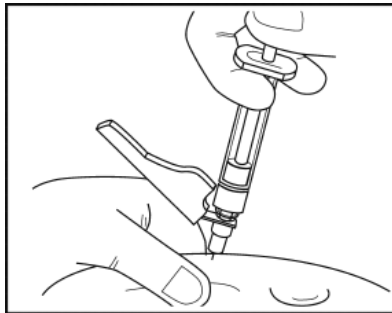
- Velg et egnet sted (injeksjonsstedet) på magen for injeksjon under huden. Unngå området rundt navlen. Velg et annet injeksjonssted enn det du brukte dagen før, slik at huden tilheles etter injeksjonen.
- Bruk den andre spritservietten til rengjøring av injeksjonsstedet du har valgt.

Trinn 12 – Administrering

- Fjern kanylebeskyttelseshetten forsiktig fra kanylen og kast den. Påse at kanylen ikke berører noe før injeksjonen.
- Hold sprøyten på øyenivå med kanylen vendt opp.
- Fjern eventuelle luftbobler ved å banke på siden av sprøyten med fingeren for å få boblene til å stige mot spissen. Skyv deretter sprøytestempelet langsomt til en liten mengde væske kommer ut av kanylen.
- Klem den rengjorte huden forsiktig mellom tommel og pekefinger for å lage en fold.



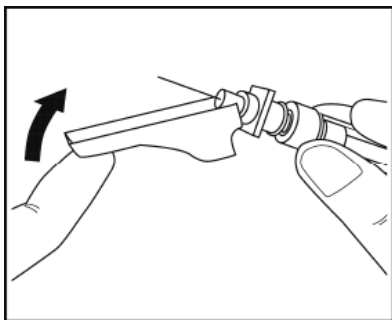
- Hold denne hudfolden under hele injeksjonen.
- Sett hele kanylengden inn i hudfolden i en vinkel som vist i illustrasjonen.
- Trykk stempelet ned så langt det går.



- Trekk ut kanylen med samme vinkel som du satte den inn. Ikke gni på injeksjonsstedet.

Trinn 13 – Etter administrering

- Umiddelbart etter injeksjonen settes kanylesikkerhetsskjoldet over kanylen til det klikker på plass.



- Legg sprøyten med kanylen i en avfallsbeholder.

Dersom du tar for mye av Cablivi

En overdose er usannsynlig fordi ett hetteglass inneholder kun én enkelt dose. Si fra til legen dersom du mener du har tatt en overdose.

Dersom du har glemt å ta Cablivi

Dersom du glemmer å ta en dose, bør du likevel ta den dersom det er innen 12 timer etter planlagt tidspunkt. Dersom det har gått mer enn 12 timer siden dosen skulle vært tatt, skal du ikke ta den glemte dosen, men injisere neste dose til vanlig tid.

Dersom du avbryter behandling med Cablivi

For å få mest mulig nytte av behandlingen, er det viktig at du bruker Cablivi som forskrevet og så lenge legen forteller deg at du skal bruke det. Snakk med legen før du avbryter behandlingen. Dersom du avbryter den for tidlig, kan dette gjøre at tilstanden kommer tilbake.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege umiddelbart dersom noen av følgende alvorlige bivirkninger forekommer.

Langvarig eller kraftig blødning.

Legen kan bestemme at du holdes under nøye observasjon eller endre behandlingen.

Bivirkninger i en klinisk studie ble rapportert med følgende hyppighet:

Svært vanlige, kan ramme mer enn 1 av 10 personer

- blødning i tannkjøtt
- feber
- trøtthet
- hodepine
- neseblødninger
- elveblest

Vanlige, kan ramme opptil 1 av 10 personer

- blødning fra øyet
- blodig oppkast
- blod i avføringen
- svart, tjæreaktig avføring
- blødning fra magen
- blødende hemoroider
- blødning fra endetarmen (rektal blødning)
- reaksjoner på injeksjonsstedet: utslett, kløe og blødning
- blødning i hjernen påvist ved plutselig kraftig hodepine, oppkast, nedsatt bevissthet, feber, iblant anfall og nakkestivhet eller nakkesmerter
- muskelsmerter
- slag
- blod i urinen
- kraftig menstruasjonsblødning
- vaginal blødning
- hoste opp blod
- kortpustethet
- blåmerker

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Cablivi

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Cablivi kan oppbevares ved en temperatur på høyst 25 °C i en enkeltperiode på opptil 2 måneder, men ikke utover utløpsdatoen. Ikke sett Cablivi tilbake i kjøleskap for oppbevaring etter oppbevaring i romtemperatur. Skal ikke utsettes for temperaturer over 30 °C.

Ikke bruk Cablivi hvis du ser partikler eller misfarging før administrering.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Hva Cablivi inneholder

- **hetteglass med pulver**
 - Virkestoff er kaplasizumab.
 - Hvert hetteglass inneholder 10 mg kaplasizumab.
 - Andre innholdsstoffer er sukrose, vannfri sitronsyre, trinatriumsitratdihydrat (se avsnitt 2 «Cablivi inneholder natrium») og polysorbat 80.
- **ferdigfylt sprøyte**
Den ferdigfylte sprøyten inneholder 1 ml vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Cablivi ser ut og innholdet i pakningen

Cablivi leveres som:

- et hvitt pulver til injeksjonsvæske, oppløsning i et hetteglass, og
- vann til injeksjonsvæsker i en ferdigfylt sprøyte for oppløsning av pulveret

Når pulveret er oppløst i oppløsningsvæsken, er oppløsningen klar, fargeløs eller svakt gul.

Cablivi leveres i

- en eske som inneholder 1 hetteglass med kaplasizumab-pulver, 1 ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske, 1 hetteglassadapter, 1 kanyle og 2 spritservietter
- en flerdosepakning med 7 endosepakninger
- en flerdosepakning som inneholder 7 hetteglass med kaplasizumab-pulver, 7 ferdigfylte sprøyter med oppløsningsvæske, 7 hetteglassadaptere, 7 kanyler og 14 spritservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

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

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Den intravenøse bolusinjeksjonen med Cablivi som gis ved starten på behandlingen, skal administreres av helsepersonell. Klargjøring av en dose Cablivi for intravenøs injeksjon skal utføres på samme måte som for en subkutan injeksjon (se bruksanvisningen, trinn 1 til 9, i avsnitt 3).

Cablivi kan administreres intravenøst ved å koble den klargjorte sprøyten til standard Luer locks på slanger til intravenøs bruk eller ved å bruke en egnet kanyle. Slangen kan skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.