

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cablivi 10 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон прах съдържа 10 mg каплацизумаб (caplacizumab)\*.

Всяка предварително напълнена спринцовка с разтворител съдържа 1 ml вода за инжекции.

\* Каплацизумаб е хуманизирано двувалентно нанотяло, произведено в *Escherichia coli* чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Бял лиофилизиран прах.

Разтворителят е бистра, безцветна течност.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Cablivi е показан за лечение при възрастни и юноши на и над 12 години, с тегло най-малко 40 kg, с епизод на придобита тромботична тромбоцитопенична пурпура (acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP), в съчетание с плазмообмен и имunosупресия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Cablivi трябва да бъде започнато и контролирано от лекари с опит в лечението на пациенти с тромботични микроангиопатии.

#### Дозировка

##### Първа доза

Интравенозна инжекция на 10 mg каплацизумаб преди плазмообмен.

##### Последващи дози

Ежедневно подкожно приложение на 10 mg каплацизумаб след завършване на всеки плазмообмен, за продължителността на лечението с ежедневен плазмообмен, последвано от ежедневно подкожно инжектиране на 10 mg каплацизумаб в продължение на 30 дни след спиране на лечението с ежедневен плазмообмен.

Ако в края на този период има данни за неовладяно имунологично заболяване, се препоръчва оптимизиране на режима за имunosупресия и продължаване на ежедневното подкожно приложение на 10 mg каплацизумаб, докато отзвучат признаците на основното имунологично заболяване (напр. устойчиво нормализиране на нивото на активност на ADAMTS13).

В клиничната програма за разработване каплацизумаб е прилаган ежедневно за период от 71 дни последователно. Има данни за повторно лечение с каплацизумаб (вж. точка 5.1).

### Пропусната доза

Ако се пропусне доза Cablivi, тя може да бъде приложена в рамките на 12 часа. Ако са минали повече от 12 часа, след като е трябвало да бъде приложена дозата, пропуснатата доза НЕ трябва да се прилага, а следващата доза трябва да се приложи съгласно обичайната схема.

### Специални популации

#### *Бъбречно увреждане*

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Вижте точка 4.4 за специални съображения при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане.

#### *Старческа възраст*

Макар опитът с употребата на каплацизумаб при пациенти в старческа възраст да е ограничен, няма данни, които да предполагат, че е необходима корекция на дозата или специални предпазни мерки при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на каплацизумаб при педиатричната популация не са установени в клинични проучвания. Дозировката на Cablivi при юноши на и над 12 години, с тегло най-малко 40 kg, е същата както при възрастни (вж. точка 5.2). Не могат да бъдат дадени препоръки за дозировката на Cablivi при педиатрични пациенти с телесно тегло под 40 kg.

### Начин на приложение

Първата доза Cablivi трябва да се приложи като интравенозна инжекция. Следващите дози трябва да се приложат чрез подкожно инжектиране в корема.

Инжектиране в областта около пъпа трябва да се избягва и следващите инжекции не трябва да се прилагат в един и същи квадрант на корема.

Пациенти или болногледачи може да инжектират лекарствения продукт след подходящо обучение по техниката за подкожно инжектиране.

За указания относно реконституирането на Cablivi преди приложение вижте точка 6.6.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

### Кървене

Cablivi увеличава риска от кървене. Съобщавани са случаи на голямо кървене, включително животозастрашаващо и летално кървене при пациенти, получаващи каплацизумаб, главно при

тези, използващи едновременно антиагреганти или антикоагуланти. Каплацизумаб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със съпътстващи заболявания, които могат да ги предразположат към по-висок риск от кървене.

В случай на клинично значимо кървене лечението с Cablivi трябва да се преустанови. Ако е необходимо, трябва да се обмисли използване на концентрат на фактора на von Willebrand за коригиране на хемостазата. Cablivi трябва да се възобнови само след консултация на лекар с опит в лечението на тромботични микроангиопатии. Ако се възобнови приложението на Cablivi, наблюдавайте внимателно за признаци на кървене.

*В условията на съпътстваща употреба на перорални антикоагуланти, антиагреганти средства, тромболитични средства или хепарин*

Рискът от кървене се повишава при съпътстващо приложение на Cablivi с други лекарствени продукти, повлияващи хемостазата и коагулацията. Започването или продължаването на лечение с перорални антикоагуланти (напр. антагонисти на витамин К или директни перорални антикоагуланти (direct oral anticoagulants, DOAC) като инхибитори на тромбин или инхибитори на фактор Ха), антиагреганти, тромболитични средства като урокиназа, тъканен плазминогенен активатор (t-PA) (напр. алтеплаза) или хепарин изисква внимателно обмисляне и внимателно клинично наблюдение.

*При пациенти с коагулопатии*

Поради потенциален повишен риск от кървене, употребата на Cablivi при пациенти с подлежащи коагулопатии (напр. хемофилия, дефицити на други фактори на коагулацията) трябва да се съпровожда от внимателно клинично проследяване.

*При пациенти с предстояща операция*

Ако пациентът трябва да се подложи на планова операция, инвазивна стоматологична процедура или други инвазивни интервенции, той трябва да бъде посъветван да информира лекаря или стоматолога, че използва каплацизумаб и се препоръчва лечението да бъде спряно най-малко 7 дни преди планираната интервенция. Пациентът също така трябва да уведоми лекаря, който наблюдава лечението с каплацизумаб, за планираната процедура. След като рискът от хирургично кървене премине и приложението на каплацизумаб се възобнови, пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван за признаци на кървене.

Ако е необходима спешна операция, се препоръчва използване на концентрат на фактора на von Willebrand за коригиране на хемостазата.

Тежко чернодробно увреждане

Не е провеждано официално проучване с каплацизумаб при пациенти с тежко остро или хронично чернодробно увреждане и няма данни относно употребата на каплацизумаб при тези популации. Употребата на Cablivi при тази популация изисква оценка на съотношението полза/риск и внимателно клинично проследяване.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията, оценяващи употребата на каплацизумаб едновременно с перорални антикоагуланти (напр. антагонисти на витамин К, директни перорални антикоагуланти [DOAC]), като инхибитори на тромбин или инхибитори на фактор Ха), антиагреганти, тромболитични средства като урокиназа, t-PA (напр. алтеплаза) или хепарин (вж. точка 4.4 *В условията на съпътстваща употреба на перорални антикоагуланти, антиагреганти, тромболитични средства или хепарин*).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Липсват данни относно употребата на каплацизумаб при бременни жени. Проучвания при морски свинчета не показват ефект на каплацизумаб върху майките или фетусите (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка, за предпочитане е да се избягва употребата на Cablivi по време на бременност.

### Кърмене

Липсват данни относно употребата на каплацизумаб при кърмачки. Не е известно дали каплацизумаб се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за детето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да не се прилага/да се преустанови терапията, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

### Фертилитет

Ефектите на каплацизумаб върху фертилитета при хора не са известни. При токсикологични проучвания при животни не е наблюдавано влияние на каплацизумаб върху параметрите на фертилитета при мъжките и женските (вж. точка 5.3).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Cablivi не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции при клиничните проучвания TITAN и HERCULES са епистаксис, главоболие и кървене от венците. Най-честата сериозна нежелана реакция е епистаксис.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас по MedDRA и по честота. Честотите се определят, както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 1. Списък на нежеланите реакции в проучванията TITAN и HERCULES**

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести	Чести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Церебрален инфаркт
Нарушения на очите		Очна хеморагия*
Съдови нарушения		Хематом*
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис*	Диспнея, Хемоптиза*
Стомашно-чревни нарушения	Гингивално кървене*	Хематемеза*, хематохезия*, мелена*, кръвоизлив в горните дялове на стомашно-чревния тракт*, кръвоизлив от хемороиди*, ректален кръвоизлив*, хематом на коремната стена*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Уртикария	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Хематурия*
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Менорагия*, вагинален кръвоизлив*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия, умора	Кръвоизлив на мястото на инжектиране*, пруритус на мястото на инжектиране, еритем на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Субарахноидален кръвоизлив*

\*Събития с кървене: вижте по-долу

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Кървене

При клинични проучвания събитията с кървене са възниквали в различни системи на тялото, независимо от продължителността на лечението. В постмаркетингови условия са съобщени случаи на тежко кървене, включително животозастрашаващо и летално кървене при пациенти, получаващи каплацизумаб, главно при тези, използващи едновременно антиагреганти или антикоагуланти. В случай на клинично значимо кървене обмислете действията, описани в точки 4.4 и 4.9.

##### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

В случай на предозиране, въз основа на фармакологичното действие на каплацизумаб, има потенциал за повишен риск от кървене. Препоръчва се внимателно проследяване за признаци и симптоми на кървене. (вж. точка 4.4).

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антитромботични средства, АТС код: B01AX07.

#### Механизъм на действие

Каплацизумаб е хуманизирано двувалентно нанотяло, което се състои от два идентични хуманизирани градивни елемента (PMP12A2hum1), генетично свързани чрез триаланинов линкер, насочено специфично към A1-домейна на фактора на von Willebrand и инхибиращо взаимодействието между фактора на фон Вилебранд и тромбоцитите. По този начин каплацизумаб предотвратява образуването на ултра голяма тромбоцитна адхезия, медирана от фактора на von Willebrand, която е характерна за aTTP. Също така засяга диспозицията на фактора на von Willebrand, което води до преходно намаляване на общите нива на антигена на фактора на von Willebrand и до съпътстваща редукция на нивата на фактор VIII:C по време на лечението.

#### Фармакодинамични ефекти

##### Таргетно инхибиране

Фармакологичният ефект на каплацизумаб върху таргетното инхибиране е оценен посредством два биомаркера за активност на фактора на von Willebrand; ристоцетин-индуцирана агрегация на тромбоцити (ristocetin-induced platelet aggregation, RIPA) и кофактор на ристоцетин (ristocetin cofactor, RICO). Пълното инхибиране на медираната от фактора на von Willebrand тромбоцитната агрегация от каплацизумаб е демонстрирано чрез нивата на RIPA и RICO, които спадат съответно до под 10% и 20%. Всички клинични проучвания с каплацизумаб показват бързо понижаване на нивата на RIPA и/или RICO след началото на лечението, с възстановяване до изходните нива в рамките на 7 дни след преустановяване на лечението. Подкожната доза от 10 mg при пациенти с aTTP предизвиква пълно инхибиране на тромбоцитната агрегация, медирана от фактора на von Willebrand, както е видно от нивата на RICO от < 20% през целия период на лечението.

##### Таргетна диспозиция

Фармакологичният ефект на каплацизумаб върху таргетната диспозиция е измерен посредством антигена на фактора на von Willebrand и активността за съсирване на фактор VIII (фактор VIII:C) като биомаркери. При многократно прилагане на каплацизумаб е наблюдавано намаление с 30-50% при нивата на антигена на фактора на von Willebrand в клинични проучвания, достигайки максимум до 1-2 дни от лечението. Тъй като факторът на von Willebrand действа като носител за фактор VIII, намалените нива на антигена на фактора на von Willebrand са довели до подобно намаляване на нивата на фактор VIII:C. Намалените нива на антигена на фактора на von Willebrand и на FVIII:C са преходни и са се върнали към изходното ниво при прекратяване на лечението.

## Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на каплацизумаб при възрастни пациенти с епизод на аТТР, са установени в 3 рандомизирани, контролирани проучвания: Проучване фаза III ALX0681-C301 „HERCULES“, Проучване фаза III ALX0681-C302 “Post-HERCULES“ и Проучване фаза II ALX-0681-2.1/10 „TITAN“.

### Ефикасност

#### *Проучване ALX0681-C301 (HERCULES)*

В това двойносляпо, плацебо-контролирано проучване пациентите с епизод на аТТР са рандомизирани в съотношение 1:1 да приемат или каплацизумаб, или плацебо в допълнение към ежедневния плазмообмен и имunosупресия. Пациентите са получили единична интравенозна болус инжекция от 10 mg каплацизумаб или плацебо преди първия плазмообмен по проучването. Тя е последвана от ежедневни подкожни инжекции от 10 mg каплацизумаб или плацебо след завършването на всеки плазмообмен за продължителността на периода на ежедневен плазмообмен и в продължение на 30 дни след това. Ако в края на този период на лечение е имало данни за персистираща активност на основното заболяване (показател за непосредствен риск от рецидив), лечението е могло да се удължи седмично за максимум 4 седмици, заедно с оптимизиране на имunosупресията. При възникнал рецидив, докато са на лечение с изпитваното лекарство, пациентите са преминавали на открито лечение с каплацизумаб. Те са лекувани отново за времето на продължителност на ежедневния плазмообмен и в продължение на 30 дни след това. Ако в края на този период на лечение е имало доказателство за продължаващо основно заболяване, откритото лечение с каплацизумаб е могло да се удължи седмично за максимум 4 седмици, заедно с оптимизиране на имunosупресията. Пациентите са проследявани в продължение на 1 месец след преустановяване на лечението. В случай на рецидив през периода на проследяване (т.е. след като е спряно лечението с всички лекарства по проучването), не е имало повторно започване на изпитваното лекарство и рецидивът е трябвало да се лекува съгласно стандартното лечение.

В това проучване са рандомизирани 145 пациенти с епизод на аТТР (72 на каплацизумаб и 73 на плацебо). Възрастта на пациентите варира от 18 до 79 години, със средна възраст 46 години. Половината от пациентите са преживявали своя първи епизод на аТТР. Основните характеристики на заболяването са типични за аТТР.

Медианата на продължителността на лечението с каплацизумаб в двойнослепия период е 35 дни.

Лечението с каплацизумаб е довело до статистически значимо намаляване на времето до отговор по отношение на броя на тромбоцитите ( $p < 0,01$ ). При пациентите, лекувани с каплацизумаб, има 1,55 пъти по-голяма вероятност да постигнат отговор по отношение на броя на тромбоцитите във всяка времева точка, в сравнение с пациентите на плацебо.

Лечението с каплацизумаб води до 74% намаляване на съставната крайна точка - процент пациенти със смърт, свързана с аТТР (0/72; плацебо 3/73), обостряне на аТТР (3/72; плацебо 28/73) или поне едно голямо тромбоемболично събитие по време на лечението с изпитваното лекарство (6/72; плацебо 6/73) ( $p < 0,0001$ ). В групата на каплацизумаб няма смъртни случаи, а в групата на плацебо има 3 смъртни случая по време на периода на лечение с изпитваното лекарство.

Делът на пациентите с рецидив на аТТР (обостряне или рецидив) през целия период на проучването (включително 28-дневното проследяване след преустановяване на лечението с изпитваното лекарство) е с 67% по-нисък в групата на каплацизумаб (9/72; рецидив: 6/72) в сравнение с групата на плацебо (28/73; рецидив 0/73) ( $p < 0,001$ ).



Никой от пациентите, лекувани с каплацизумаб (0/72), не е рефрактерен на лечението (дефинирано като липса на удвояване на броя на тромбоцитите след 4-дневно стандартно лечение и повишен LDH) в сравнение с трима пациенти, лекувани с плацебо (3/73).

Лечението с каплацизумаб намалява средния брой дни на плазмообмен, обемът на използваната плазма, средната продължителност на престоя в отделение за интензивни грижи и средната продължителност на хоспитализацията през периода на лечение с изпитваното лекарство.

**Таблица 2. Обобщение на броя на дни на плазмообмен (ПЕ), общия обем на използваната плазма, броя на дните на хоспитализация и броя на дните в ОИГ в ИТТ популация**

		Плацебо	Каплацизумаб
Брой дни на плазмообмен (дни)	N	73	71
	Средно (SE)	9,4 (0.81)	5,8 (0.51)
Общ обем на използваната плазма (литър)	N	73	71
	Средно (SE)	35,93 (4.17)	21,33 (1,62)
Продължителност на хоспитализацията (дни)	N	73	71
	Средно (SE)	14,4 (1,22)	9,9 (0,70)
Брой дни в ОИГ	N	27	28
	Средно (SE)	9,7 (2,12)	3,4 (0,40)

N: брой на оценените пациенти; SE: Стандартна грешка; ОИГ: Отделение за интензивни грижи

#### *Проучване ALX0681-C302 ("Post-HERCULES")*

Проучването Post-HERCULES е 36-месечно последващо HERCULES (основното проучване) проучване фаза III за оценка на дългосрочните резултати, както и на безопасността и ефикасността на повторната употреба на каплацизумаб при пациенти, при които е имало рецидив на аТТР. Общо 104 от 108 пациенти, завършили основното проучване (75, които са получавали каплацизумаб в HERCULES, от които 49 не са имали рецидиви на аТТР преди включването в Post-HERCULES, и 29, които са получавали само стандартна терапия (SoC) в HERCULES), са включени в проучването Post-HERCULES, в което пациентите са имали визити за проследяване два пъти годишно. Пациентите са могли да получават открито (OL) каплацизумаб за лечение на рецидив на аТТР заедно със SoC.

Общо 19 пациенти са имали поне 1 рецидив на аТТР, а шестима пациенти са имали 2-ри рецидив. При пациентите, лекувани с каплацизумаб за рецидив, всички събития на аТТР, свързани с първия епизод на рецидив, са отзвучали или са били в процес на отзвучаване в края на проучването.

Общият профил на безопасност на лечението с каплацизумаб при повторна употреба е бил в съответствие с този, наблюдаван при други клинични проучвания при аТТР.

#### Имуногенност

При клиничните проучвания до 11% от пациентите са развили антилекарствени антитела (anti-drug antibodies, ADA) по време на лечението. Не е наблюдавано въздействие върху клиничната ефикасност и не са установени сериозни нежелани събития, свързани с тези отговори на образуване на ADA.

#### Педиатрична популация

Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията и точка 5.2 за резултати от моделиране и симулационни проучвания при педиатрични пациенти. Липсват клинични данни при педиатрични пациенти.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетиката на каплацизумаб е изследвана при здрави участници след единични интравенозни инфузии и след единични и многократни подкожни инжекции.

Фармакокинетиката при пациенти с аТТР е изследвана при единични интравенозни и многократни подкожни инжекции.

Фармакокинетиката на каплациумаб изглежда непропорционална на дозата, характеризираща се с таргет-медирана диспозиция. При здрави доброволци, получаващи 10 mg каплациумаб подкожно веднъж дневно, максималната концентрация се наблюдава на 6-7-я час след прилагане на дозата, а стационарно състояние се постига след първото приложение, с минимално кумулиране.

### Абсорбция

След подкожно приложение каплациумаб бързо и почти напълно се абсорбира (изчислено  $F > 0,901$ ) в системното кръвообращение.

### Разпределение

След абсорбция, каплациумаб се свързва с таргета и се разпределя към органите с добра перфузия. При пациенти с аТТР централният обем на разпределение е изчислен на 6,33 l.

### Биотрансформация/елиминиране

Фармакокинетиката на каплациумаб зависи от експресията на таргетния фактор на von Willebrand. По-високите нива на антигена на фактора на von Willebrand, като например при пациентите с аТТР, повишават фракцията на комплекса лекарство-таргет, задържан в кръвообращението. Следователно  $t_{1/2}$  на каплациумаб зависи от концентрацията и нивото на таргета. Предполага се, че свързаният с таргета каплациумаб се катаболизира в черния дроб, докато за несвързания каплациумаб се предполага, че се очиства чрез бъбреците.

### Характеристики при определени групи

Фармакокинетиката на каплациумаб е определена посредством популяционен фармакокинетичен анализ на сборни фармакокинетични данни. Телесното тегло е алометрично включено в модела. Изследвани са различията в различните субпопулации. При изследваните популации полът, възрастта, кръвната група и расата не са оказали влияние върху фармакокинетиката на каплациумаб.

### Бъбречно или чернодробно увреждане

Не е провеждано официално проучване на ефекта на чернодробно или бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на каплациумаб. При популяционния ФК/ФД модел, бъбречната функция (CRCL) има статистически значим ефект, водещ до ограничено увеличение на прогнозната експозиция ( $AUC_{ss}$ ) при тежко бъбречно увреждане. В клиничните проучвания при пациенти с ТТР, тези с бъбречно увреждане не са показали допълнителен риск от нежелани събития.

### Педиатрична популация

Въз основа на данните, събрани от клинични проучвания при възрастни, е разработен фармакокинетичен-фармакодинамичен (ФК/ФД) популяционен модел, описващ взаимодействието между каплациумаб и антигена на фактора на von Willebrand (vWF:Ag) при различни популации възрастни след интравенозно и подкожно приложение на каплациумаб при различни дозови нива. Въз основа на този ФК/ФД модел са извършени симулации при деца на възраст от 2 до под 18 години, показващи, че експозицията и потискането на vWF:Ag се очаква да бъдат подобни на тези при възрастни, когато се използва 10 mg/ден при деца с телесно тегло  $\geq 40$  kg, и когато се използва 5 mg/ден при деца с телесно тегло  $< 40$  kg.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

В съответствие с механизма на действие, токсикологичните проучвания на каплацизумаб са показали повишена тенденция за кървене при морски свинчета (хеморагична подкожна тъкан на местата на инжектиране) и дългоопашати макаци (хеморагична подкожна тъкан на местата на инжектиране, кървене от носа, прекомерно менструално кървене, хематом на местата на интервенция или експериментална процедура, продължително кървене на местата на инжектиране). Освен това, фармакологично свързани понижения на антигена на фактора на von Willebrandi впоследствие на фактор VIII:C са наблюдавани при дългоопашати макаци и в по-малка степен за фактор VIII:C при морските свинчета .

При морски свинчета е проведено проучване за ембриофетално развитие, без съобщени признаци на токсичност. В проследяващо токсикокинетично проучване при бременни морски свинчета е оценена експозицията на каплацизумаб при майките и фетусите. Резултатите са показали експозиция на каплацизумаб при майките и в много по-малка степен при фетусите, без съобщени ефекти върху феталното развитие. Феталната експозиция на каплацизумаб при примати и хора остава неопределена, тъй като за протеините, на които им липсва Fc част, не се смята, че свободно преминават през плацентарната бариера.

Не са провеждани проучвания за оценка на мутагенния потенциал на каплацизумаб, тъй като тези тестове не са от значение за биологичните лекарствени продукти. Въз основа на оценка на риска от канцерогенност се счита, че не са необходими специални проучвания.

Не са провеждани специални проучвания при животни за оценка на ефекта на каплацизумаб върху фертилитета на мъжките и женските. При проучвания за токсичност при многократно прилагане при дългоопашати макаци не е наблюдавано въздействие на каплацизумаб върху параметрите на фертилитета на мъжките (размер на тестисите, функция на сперматозоидите, хистопатологичен анализ на тестисите и епидидима) и женските животни (хистопатологичен анализ на репродуктивните органи, периодична вагинална цитология).

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Прах

Захароза  
Лимонена киселина, безводна (E 330)  
Тринатриев цитрат дихидрат (E 331)  
Полисорбат 80

#### Разтворител

Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости Cablivi не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

#### Неотворен флакон

5 години

## Реконституиран разтвор

Химична и физична стабилност в периода на използване е доказана за 4 часа при 25°C. От микробиологична гледна точка, освен ако методът на реконституиране изключва риск от микробно замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение в периода на използване са отговорност на потребителя.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Sablivi може да се съхранява при температура не повече от 25°C еднократно, за период до 2 месеца, но не и след срока на годност. Не връщайте Sablivi за съхранение в хладилник след съхранение при стайна температура.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

#### Прах

Флакон (стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума), обкатка (алуминий) и капаче (полипропилен), съдържащ 10 mg каплацизумаб.

#### Разтворител

Предварително напълнена спринцовка (патрон от стъкло тип I, затворен със запушалка от бромобутилова гума) с 1 ml вода за инжекции.

#### Опаковка

- Единична опаковка, съдържаща 1 флакон с прах, 1 предварително напълнена спринцовка с разтворител, 1 адаптер за флакон, 1 игла за подкожно приложение (размер 30) и 2 тампона със спирт
- Групова опаковка, съдържаща 7 единични опаковки
- Многодозова опаковка, съдържаща 7 флакона с прах, 7 предварително напълнени спринцовки с разтворител, 7 адаптера за флакон, 7 игли за подкожно приложение (размер 30) и 14 тампона със спирт

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

При интравенозно и подкожно приложение, реконституирайте праха, съдържащ се във флакона, с помощта на адаптера за флакон и цялото количество разтворител в предварително напълнената спринцовка. Разтворителят трябва да се добави бавно и да се смеси внимателно, за да се избегне разпенване на разтвора. Оставете флакона със свързаната спринцовка да престои на равна повърхност за 5 минути при стайна температура.

Реконституираният разтвор е бистър, безцветен или бледо жълтеникав. Трябва да се провери визуално за наличие на видими частици. Не използвайте разтвор, в който се виждат частици.

Прехвърлете целия обем на реконституирания разтвор обратно в стъклената спринцовка и незабавно приложете целия обем на спринцовката (вж. точка 6.3).

Cablivi е само за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Ablynx NV  
Technologiepark 21  
9052 Zwijnaarde  
Белгия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 31 август, 2018 г.  
Дата на последно подновяване:

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Ablynx NV  
Technologiepark 21  
9052 Zwijnaarde  
Белгия

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
  - винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на Cablivi на пазара, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) във всяка държава членка трябва да съгласува с националния компетентен орган съдържанието и формата на сигналната карта на пациента, включително средствата за комуникация, начините на разпространение, и всички други аспекти.

ПРУ трябва да осигури във всяка държава членка, където Cablivi се маркетира, че всички пациенти/лицата, които полагат грижи за пациентите са снабдени със следната сигнална карта на пациента, която ще съдържа следното основно послание:

- За намаляване на риска от сериозен епизод на кървене, особено при спешни ситуации (напр. злополука), да се информират лекарите за блокирането на фактора на von Willebrand от лекарството.



**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Cablivi 10 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор  
каплацизумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон прах съдържа 10 mg каплацизумаб.  
Всяка предварително напълнена спринцовка с разтворител съдържа 1 ml вода за инжекции.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: захароза, безводна лимонена киселина, тринатриев цитрат дихидрат,  
полисорбат 80.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Съдържание:

- 1 флакон с прах
- 1 спринцовка с разтворител
- 1 стерилен адаптер за флакон
- 1 стерилна игла
- 2 тампона със спирт

Съдържание:

- 7 флакона с прах
- 7 спринцовки с разтворител
- 7 стерилни адаптера за флакон
- 7 стерилни игли
- 14 тампона със спирт

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Само за еднократна употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Интравенозно и подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Cablivi може да се съхранява при стайна температура (не повече от 25°C), еднократно за период до 2 месеца.

Дата на изваждане от хладилника: \_\_\_\_\_

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Ablunx NV,  
Technologiepark 21,  
9052 Zwijnaarde, Белгия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Кабливи

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА**

Групова опаковка (съдържа Blue Box)

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Sablivi 10 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор  
каплацизумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон прах съдържа 10 mg каплацизумаб.  
Всяка предварително напълнена спринцовка с разтворител съдържа 1 ml вода за инжекции.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: захароза, безводна лимонена киселина, тринатриев цитрат дихидрат,  
полисорбат 80.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Групова опаковка: 7 опаковки по 1 комплект за единична доза.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Само за еднократна употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Интравенозно и подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Cablivi може да се съхранява при стайна температура (не повече от 25°C), еднократно за период до 2 месеца.

Дата на изваждане от хладилника: \_\_\_\_\_

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Ablynx NV  
Technologiepark 21  
9052 Zwijnaarde  
Belgium

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/18/1305/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Кабливи

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪТРЕШНА ОПАКОВКА**

**Групова опаковка (не съдържа Blue Box)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Sablivi 10 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор  
каплацизумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон прах съдържа 10 mg каплацизумаб.  
Всяка предварително напълнена спринцовка с разтворител съдържа 1 ml вода за инжекции.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: захароза, безводна лимонена киселина, тринатриев цитрат дихидрат,  
полисорбат 80.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Съдържание:

- 1 флакон с прах
- 1 спринцовка с разтворител
- 1 стерилен адаптер за флакон
- 1 стерилна игла
- 2 тампона със спирт

Компонент на групова опаковка, не може да се продава отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката  
Интравенозно и подкожно приложение  
Само за еднократна употреба

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**



**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Sablivi може да се съхранява при стайна температура (не повече от 25°C), еднократно за период до 2 месеца.

Дата на изваждане от хладилника: \_\_\_\_\_

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Ablynx NV  
Technologiepark 21  
9052 Zwijnaarde  
Belgium

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/18/1305/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Кабливи

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Cablivi 10 mg прах за инжекционен разтвор  
каплацизумаб  
i.v. и s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА С РАЗТВОРИТЕЛ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Разтворител за Cablivi

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 ml вода за инжекции

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### **Cablivi 10 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор** каплацизумаб (caplacizumab)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

#### **Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Cablivi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Cablivi
3. Как да използвате Cablivi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Cablivi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### **1. Какво представлява Cablivi и за какво се използва**

Cablivi съдържа активното вещество каплацизумаб. Използва се за лекуване на епизод на **придобита тромботична тромбоцитопенична пурпура** при възрастни и юноши на и над 12 години, с тегло най-малко 40 kg. Това е рядко срещано нарушение на кръвосъсирването, при което се образуват съсиреци в малките кръвоносни съдове. Тези съсиреци могат да блокират кръвоносни съдове и да увредят мозъка, сърцето, бъбреците или други органи. Cablivi предотвратява образуването на тези кръвни съсиреци, като спира слепването на тромбоцитите в кръвта. По този начин Cablivi намалява риска от поява на друг епизод на тромботична тромбоцитопенична пурпура скоро след първия.

#### **2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Cablivi**

##### **Не използвайте Cablivi**

- ако сте **алергични** към каплацизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б)

##### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, ако:

- кръвите прекомерно или изпитвате необичайни симптоми като главоболие, задух, умора или припадък, което може да показва сериозно вътрешно кървене. Вашият лекар може да поиска от Вас да спрете лечението. Лекарят ще каже кога можете отново да започнете Вашето лечение.
- използвате лекарства, които предотвратяват образуването или лекуват кръвни съсиреци като варфарин, хепарин, ривароксабан, апиксабан. Вашият лекар ще реши как трябва да бъдете лекувани.
- използвате тромбоцитни антиагреганти като аспирин или хепарин с ниско молекулярно тегло (които предотвратяват съсирването на кръвта). Вашият лекар ще реши как трябва да се лекувате.
- имате нарушение на кръвосъсирването, като например хемофилия. Вашият лекар ще реши как трябва да се лекувате.

- имате силно намалена чернодробна функция. Вашият лекар ще реши как трябва да се лекувате.
- Ви предстои операция или стоматологично лечение. Вашият лекар ще реши дали това може да бъде отложено или дали трябва да спрете Cablivi преди Вашата операция или стоматологично лечение.

### **Деца и юноши**

Cablivi не се препоръчва за деца на възраст под 12 години и телесно тегло под 40 kg.

### **Други лекарства и Cablivi**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Също така информирайте Вашия лекар, ако използвате антикоагулантни лекарства, като витамин К антагонисти, ривароксабан или аписабан, които лекуват кръвни съсиреци, или тромбоцитни антиагреганти, като аспирин или хепарин с ниско молекулно тегло, които предотвратяват съсирването на кръвта.

### **Бременност и кърмене**

Говорете с Вашия лекар, ако сте бременна или планирате бременност. Употребата на Cablivi не се препоръчва по време на бременност.

Говорете с Вашия лекар, ако кърмите. Вашият лекар ще Ви посъветва дали да преустановите кърменето или да не използвате Cablivi, отчитайки ползата от кърменето за бебето и ползата от Cablivi за Вас.

### **Шофиране и работа с машини**

Не се очаква Cablivi да повлияе на способността за шофиране или работа с машини.

### **Cablivi съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да използвате Cablivi**

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Лечението с Cablivi се започва от лекар с опит в нарушения на кръвта.

### **Препоръчителното лечение е**

- **първа доза**
  - 1 флакон, чрез инжектиране във вена от медицински специалист
  - лекарството ще бъде дадено преди започване на плазмообмен
- **следващи дози**
  - 1 флакон веднъж на ден като подкожна инжекция (под кожата на корема)
  - подкожната инжекция ще бъде прилагана след всеки ежедневен плазмообмен
  - след като приключи ежедневният плазмообмен, Вашето лечение с Cablivi ще продължи за най-малко 30 дни с инжектиране на 1 флакон веднъж дневно.
  - Вашият лекар може да поиска от Вас да продължите ежедневното лечение, докато основните признаци на Вашето заболяване не отшумят.

Вашият лекар може да реши, че Вие или Вашият болногледач може да инжектирате Cablivi. В този случай Вашият лекар или доставчик на медицински услуги ще обучи Вас или Вашия болногледач как да прилагате Cablivi.

### Указания за употреба

Първата инжекция Cablivi във Вашата вена трябва да бъде поставена от медицински специалист. Указанията за медицински специалисти относно начина на инжектиране на Cablivi във вената Ви се намират в края на листовката.

За всяка инжекция използвайте нова опаковка с комплект, за да пригответе инжекционния разтвор. Не се опитвайте да инжектирате Cablivi, докато не бъдете обучени как да правите това от медицински специалист. Никога не използвайте комплекта за друга инжекция.

#### Стъпка 1 - Почистване

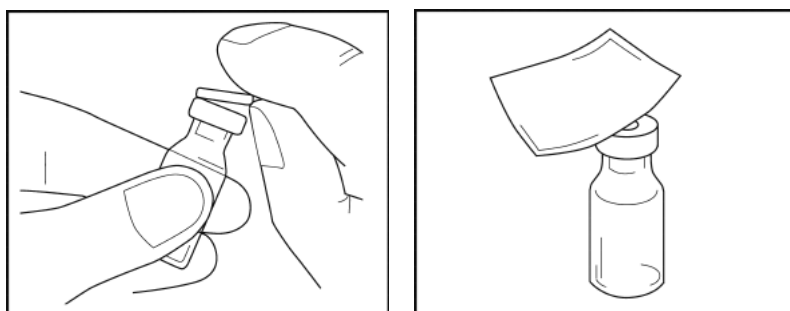
- Измийте ръцете си старателно с вода и сапун.
- Подгответе чиста равна повърхност за поставяне на опаковката с комплекта.
- Уверете се, че имате под ръка контейнер за изхвърляне.

#### Стъпка 2 - Преди употреба

- Уверете се, че опаковката съдържа пълния комплект.
- **Проверете датата на срока на годност.** Не използвайте, ако е минал срокът на годност.
- Не използвайте комплекта, ако опаковката или компонентите, които съдържа, са повредени по някакъв начин.
- Поставете всички компоненти на комплекта върху чистата равна повърхност.
- Ако комплектът не е съхраняван при стайна температура, оставете флакона и спринцовката да достигнат стайна температура (15°C – 25°C), като престоят на стайна температура за няколко минути. Не ги затопляйте по друг начин.

#### Стъпка 3 - Дезинфекцирайте гумената запушалка

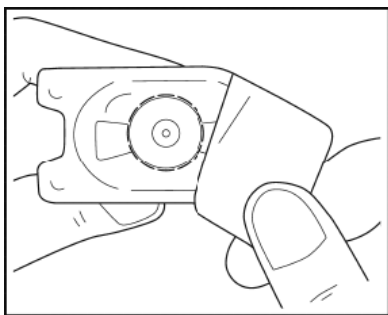
- Отстранете пластмасовото отчупващо се капаче от флакона. Не използвайте флакона, ако липсва зеленото пластмасово капаче.
- Почистете откритата гумена запушалка с помощта на един от предоставените тампони, напоени със спирт, и я оставете да изсъхне за няколко секунди.
- След почистване не докосвайте гумената запушалка и не допускате да се докосва до друга повърхност.



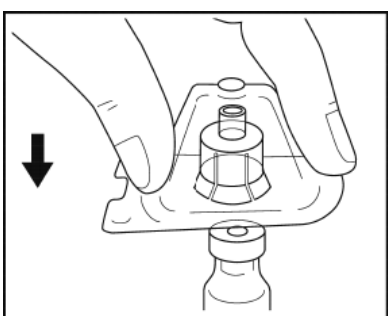
#### Стъпка 4 - Поставяне на адаптера

- Вземете опакования адаптер за флакон и отстранете хартиеното покритие. Оставете адаптера в неговата отворена пластмасова опаковка. Не докосвайте самия адаптер.



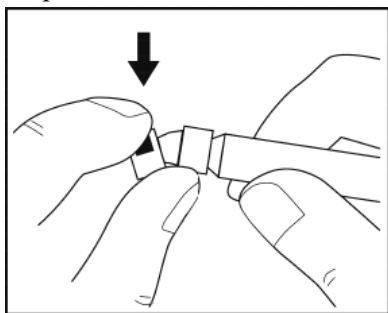


- Поставете адаптера върху флакона, като придържате адаптера в пластмасовата му опаковка.
- Натиснете здраво надолу, докато адаптерът щракне на място, като шипът на адаптера премине през запушалката на флакона. Оставете адаптера прикрепен към флакона, **все още във външната му опаковка.**



#### Стъпка 5 - Подгответе спринцовката

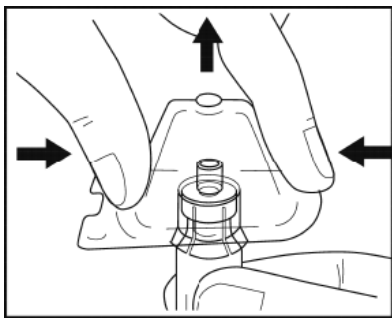
- Като придържате спринцовката с ръка, отчупете бялата капачка с другата си ръка.
- Не използвайте спринцовката, ако тази бяла капачка липсва, ако е разхлабена или повредена.



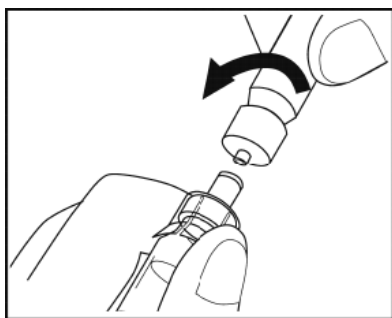
- **Не докосвайте** върха на спринцовката и не допускайте да влиза в контакт с други повърхности.
- Поставете спринцовката върху чистата равна повърхност.

#### Стъпка 6 - Свържете спринцовката с адаптера и флакона

- Вземете флакона с прикрепения адаптер.
- Свалете пластмасовата опаковка от адаптера, като придържате флакона с една ръка, притискайки страните на опаковката на адаптера с другата си ръка, и след това повдигнете опаковката нагоре. Внимавайте адаптерът да не излезе от флакона.

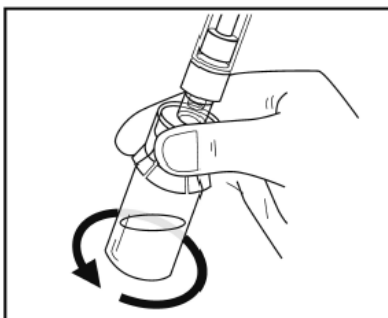
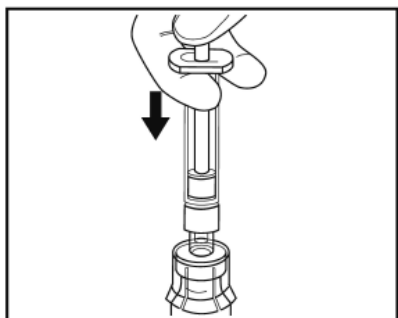


- Дръжте адаптера с прикрепения флакон с една ръка. Поставете върха на спринцовката върху конектора на адаптера за флакон.
- Внимателно прикрепете спринцовката към флакона, като я завъртите по посока на часовниковата стрелка, докато усетите съпротивление.



#### Стъпка 7 - Подгответе разтвора

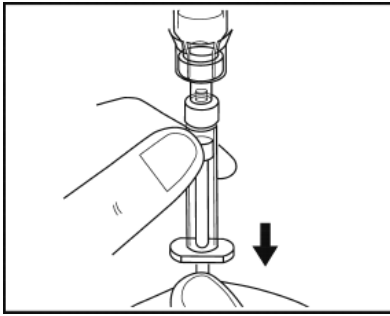
- Дръжте флакона поставен вертикално, като спринцовката сочи надолу.
- Бавно натиснете буталото на спринцовката надолу, докато спринцовката се изпразни. Не махайте спринцовката от флакона.
- Както спринцовката е все още свързана към адаптера за флакона, леко завъртете флакона със свързаната спринцовка, докато прахът се разтвори. Избягвайте разпенване. **Не разклащайте** флакона.



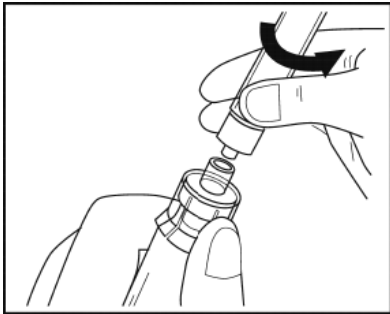
- Оставете флакона със свързаната спринцовка да престои **5 минути** на стайна температура, за да позволите на разтвора да се разтвори напълно. Буталото може да се вдигне само отново - това е нормално.
- Преминете към стъпка 8 веднага след изтичането на тези 5 минути.

#### Стъпка 8 - Изтеглете разтвора

- **Проверете разтвора** за частици. Целият прах трябва да се разтвори и разтворът трябва да бъде бистър.
- Бавно натиснете буталото на спринцовката докрай.
- Обърнете всичко заедно обратно- флакон, адаптер и спринцовка.
- Като го държите вертикално, бавно изтеглете буталото, за да прехвърлите целия разтвор в спринцовката. Не разклащайте.



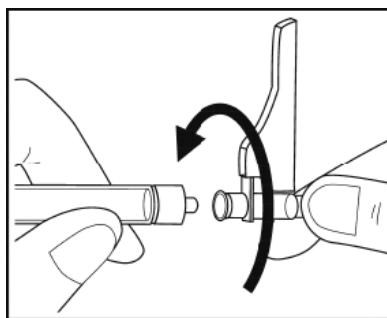
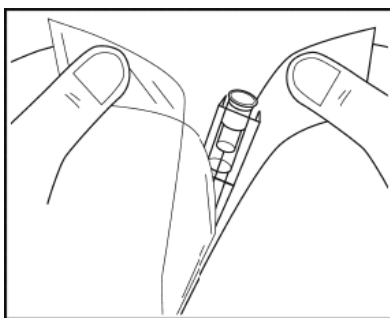
### Стъпка 9 - Подгответе спринцовката за прилагане



- Отново обърнете всичко заедно - флакон, адаптер и спринцовка - (като спринцовката е отгоре). Разкачете напълнената спринцовка от адаптера, като държите адаптера с една ръка, и внимателно завъртите спринцовката по посока обратна на часовниковата стрелка.
- Поставете флакона и прикрепения адаптер в предоставения контейнер за изхвърляне.
- **Не докосвайте** върха на спринцовката и не позволявайте върхът да докосва повърхността. Поставете спринцовката върху чистата равна повърхност.
- Преминете към стъпка 10, за да инжектирате каплацизумаб под кожата на корема. Указанията за медицинските специалисти относно начина за инжектиране на Cablivi във вената Ви се намират в края на листовката.

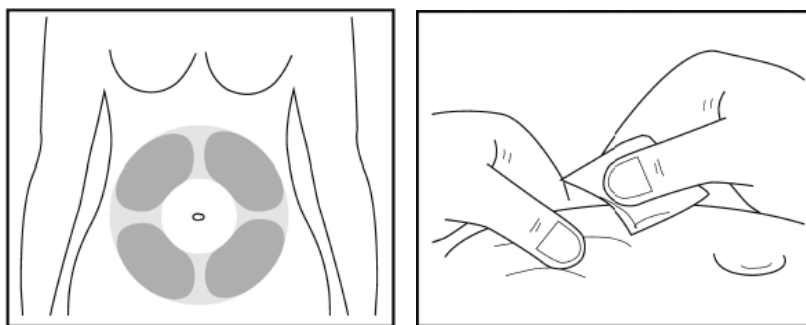
### Стъпка 10 - Поставяне на иглата

- Разопакувайте иглата, като откъснете хартиеното покритие от опаковката на иглата и извадите иглата с предпазната капачка.



- Без да сваляте капачката от иглата, прикрепете иглата към спринцовката, като я завъртите по посока на часовниковата стрелка, докато усетите съпротивление.
- Издърпайте предпазителя на иглата.
- **Проверете съдържанието на спринцовката.** Не използвайте лекарството, ако видите някакво помътняване, бучки или нещо друго, което изглежда необичайно. Свържете се с Вашия лекар или медицинска сестра, ако това се случи.

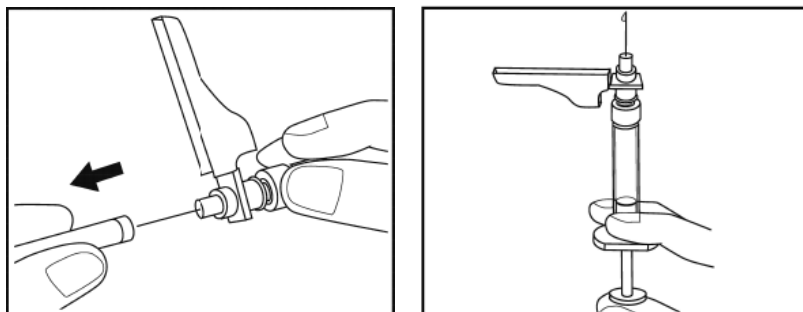
## Стъпка 11 - Подгответе мястото за подкожно инжектиране



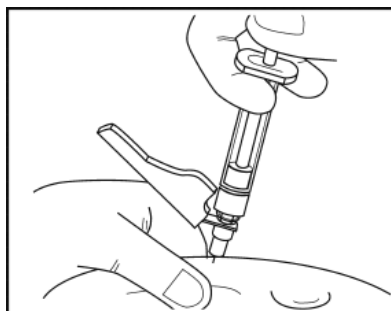
- Изберете подходящо място (място на инжектиране) на корема Ви за подкожно инжектиране. Избягвайте зоната около пъпа. Избирайте различно място на инжектиране от това, което сте използвали предишния ден, за да позволите на кожата да се възстанови след инжектирането.
- Използвайте втория тампон със спирт, за да почистите избраното място на инжектиране.

## Стъпка 12 - Приложение

- Внимателно свалете предпазната капачка на иглата и я оставате настрана. Уверете се, че иглата не е докоснала нищо преди инжектирането.
- Дръжте спринцовката на нивото на очите с иглата нагоре.
- Отстранете всички въздушни мехурчета, като потупате отстрани спринцовката с пръст, за да накарате всички мехурчета да се издигнат към върха. След това бавно натиснете буталото, докато малко количество течност излезе от иглата.
- Внимателно захванете почистената кожа между палеца и показалеца си, за да се образува гънка.



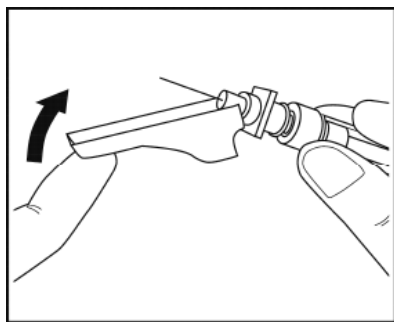
- Дръжте тази кожна гънка през цялото време на инжектиране.
- Вкарайте цялата игла в кожната гънка под ъгъл, както е показано на илюстрацията.
- Натиснете буталото докрай.



- Извадете иглата под същия ъгъл, под който сте я вкарали. Не търкайте мястото за инжектиране.

### Стъпка 13 - След приложението

- Веднага след инжектирането сложете предпазителя на иглата върху нея, докато щракне на място.



- Поставете спринцовката с иглата в контейнер за изхвърляне.

### Ако сте използвали повече от необходимата доза Cablivi

Предозиране е малко вероятно, тъй като един флакон съдържа само единична доза. Кажете на Вашия лекар, ако смятате, че сте предозирали.

### Ако сте пропуснали да използвате Cablivi

Ако пропуснете доза, все още трябва да я вземете, ако това е в рамките на 12 часа от обичайното време на прилагане. Ако са изминали повече от 12 часа, от времето за прилагане на дозата, не вземайте пропуснатата доза, а инжектирайте следващата доза в обичайното време.

### Ако сте спрели употребата на Cablivi

За да получите оптимална полза от Вашето лечение, е важно да използвате Cablivi, както е предписано и за периода, който Вашият лекар Ви е казал да го използвате. Моля, говорете с Вашия лекар, преди да спрете лечението, понеже спирането му твърде рано може да причини връщане на Вашето заболяване.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Свържете се с Вашия лекар веднага**, ако се появи някоя от следните сериозни нежелани реакции.

Продължително или прекомерно кървене.

Вашият лекар може да реши да Ви наблюдава по-внимателно или да промени лечението Ви.

Нежеланите реакции в клинично проучване са съобщени със следната честота:

**Много чести:** може да засегнат повече от 1 на 10 човека

- кървящи венци
- повишена температура
- умора
- главоболие
- кървене от носа
- копривна треска

**Чести:** може да засегнат до 1 на 10 човека

- кръвоизлив в окото

- повръщане на кръв
- кръв в изпражненията
- черни, катранени изпражнения
- кръвене от стомаха
- кръвящи хемороиди
- ректално кръвене
- реакции на мястото на инжектиране: обрив, сърбеж и кръвене
- кръвоизлив в мозъка, който се проявява чрез тежко главоболие с бърза поява, повръщане, понижено ниво на съзнание, повишена температура, понякога гърчове и скованост на врата или болки във врата
- мускулна болка
- инсулт
- кръв в урината
- прекомерно кръвене по време на месечния цикъл
- вагинално кръвене
- кашляне на кръв
- задух
- синина

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Cablivi**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, който е отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Cablivi може да се съхранява при температура не повече от 25°C, еднократно за период до 2 месеца, но не и след датата на срока на годност. Не връщайте Cablivi за съхранение в хладилник след съхранение при стайна температура. Никога не излагайте на температури над 30°C.

Не използвайте Cablivi, ако забележите някакви частици или промяна в цвета преди приложение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Cablivi**

- **флакон с прах**
  - Активното вещество е каплацизумаб.  
Всеки флакон съдържа 10 mg каплацизумаб.
  - Другите съставки са захароза, безводна лимонена киселина, тринатриев цитрат дихидрат (вижте точка 2 „Cablivi съдържа натрий“) и полисорбат 80.
- **предварително напълнена спринцовка**
  - Предварително напълнената спринцовка съдържа 1 ml вода за инжекции.

### **Как изглежда Cablivi и какво съдържа опаковката**

Cablivi се доставя като:

- бял прах за инжекционен разтвор в стъклен флакон, и
- вода за инжекции в предварително напълнена спринцовка за разтваряне на праха

След разтваряне на праха в разтворителя разтворът е бистър, безцветен или бледо жълтеникав.

Cablivi се предлага в:

- единични картонени опаковки, всяка от които съдържа 1 флакон с прах каплацизумаб, 1 предварително напълнена спринцовка с разтворител, 1 адаптер за флакон, 1 игла и 2 тампонар напоени със спирт
- групови опаковки, всяка от които съдържа 7 единични опаковки
- многодозови опаковки, съдържащи 7 флакона с прах каплацизумаб, 7 предварително напълнени спринцовки с разтворител, 7 адаптера за флакон, 7 игли и 14 тампона, напоени със спирт

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

Ablynx NV  
Technologiepark 21  
9052 Zwijnaarde  
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

**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**

Swiix 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

**Дата на последно преразглеждане на листовката.**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

-----

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Интравенозната болус инжекция Cablivi, приложена в началото на лечението, трябва да бъде приложена от медицински специалист. Подготвянето на доза Cablivi за интравенозно инжектиране трябва да се направи по същия начин, както за подкожната инжекция (вижте Указания за употреба, стъпка 1 до 9, в точка 3).

Cablivi може да се прилага интравенозно чрез свързване на подготвената спринцовка към стандартните конектори тип „луер лок“ на интравенозните линии, или чрез използване на подходяща игла. Линията може да бъде промита с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.