

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

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 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\*.

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 пациенти 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 до 65 дни. Няма налични данни за повторно лечение с каплацизумаб.

#### Пропусната доза

Ако се пропусне доза от Cablivi, тя може да бъде приложена в рамките на 12 часа. Ако са минали повече от 12 часа, след като е трябвало да бъде дадена 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 тежко 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 все още не са установени. Липсват данни.

#### 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**

#### Кървене

##### *Активно клинично значимо кървене*

В случай на активно, клинично значимо кървене лечението с Cablivi трябва да се преустанови. Ако е необходимо, трябва да се обмисли използване на концентрат на фактора на фон Вилебранд за коригиране на хемостазата. Cablivi трябва да се възобнови само след консултация на лекар с опит в лечението на тромботични микроангиопатии.

### Повишен риск от кървене

*В условията на съпътстваща употреба на перорални антикоагуланти или високи дози хепарин*  
Поради потенциален повишен риск от кървене, започването или продължаването на лечение с перорални антикоагуланти или високи дози хепарин изисква оценка на съотношението полза/риск и внимателно клинично наблюдение.

*В условията на съпътстваща употреба на тромбоцитни антиагреганти и/или хепарин с ниско молекулно тегло (low molecular weight heparin, LMWH)*

Макар че не е наблюдаван повишен риск от кървене при клинични изпитвания, съпътстващото лечение с тромбоцитни антиагреганти и/или LMWH изисква оценка на съотношението полза/риск и внимателно клинично проследяване.

### *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 трябва да се подложи на планова операция или стоматологична процедура, пациентът трябва да бъде посъветван да информира лекаря или стоматолога, че използва Cablivi, а лечението трябва да бъде спряно най-малко 7 дни преди планираната интервенция. Пациентът също така трябва да уведоми лекаря, който наблюдава лечението с Cablivi, за планираната процедура.

Ако е необходима спешна операция, би могло да се обмисли използване на концентрат на фактора на фон Вилебранд 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.

## **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) или високи дози хепарин (вж. точка 4.4 *В условията на съпътстваща употреба на перорални антикоагуланти или високи дози 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 кърмещи жени. 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 изпитвания 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).

<b>Системо-органен клас</b>	<b>Много чести</b>	<b>Чести</b>
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*

Системо-органен клас	Много чести	Чести
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 кръвене: вижте по-долу

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Кървене

При клинични проучвания събитията на кървене са възниквали в различни системи на тялото, независимо от продължителността на лечението. Въпреки че в някои случаи тези събития са били сериозни и са изисквали медицинска помощ, повечето са се самоограничили и всички са били овладяни. В случай на активно, 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 (PMР12А2hum1), генетично свързани чрез триаланинов линкер, насочено специфично към А1-домейна на фактора на фон Вилебранд 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 фон Вилебранд, която е характерна за аТТР. Също така засяга диспозицията на фактора на фон Вилебранд, което води до преходно намаляване на общите нива на антигена на фактора на фон Вилебранд и до съпътстваща редукция на нивата на фактор VIII:С по време на лечението.

## Фармакодинамични ефекти

### Инхибиране на прицелния фактор

Фармакологичният ефект на каплацизумаб върху прицелното инхибиране е оценен посредством два биомаркера за активност на фактора на фон Вилебранд; ристоцетин-индуцирана агрегация на тромбоцити (ristocetin-induced platelet aggregation, RIPA) и кофактор на ристоцетин (ristocetin cofactor, RICO). Пълното инхибиране на медираната от фактора на фон Вилебранд 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 аТТР предизвиква пълно инхибиране на тромбоцитната агрегация, медирана от фактора на фон Вилебранд, както е видно от нивата на RICO от < 20% през целия период на лечението.

### Диспозиция на прицелния фактор

Фармакологичният ефект на каплацизумаб върху диспозицията на прицелния фактор е измерен посредством антигена на фактора на фон Вилебранд 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 фон Вилебранд в клинични проучвания, достигайки максимум до 1-2 дни от лечението. Тъй като факторът на фон Вилебранд действа като носител за фактор VIII, намалените нива на антигена на фактора на фон Вилебранд са довели до подобно намаляване на нивата на фактор VIII:C. Намалените нива на антигена на фактора на фон Вилебранд 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 2 рандомизирани, контролирани проучвания: Проучване ALX0681-C301 „HERCULES“ фаза III и Проучване от ALX-0681-2.1/10 „TITAN“ фаза II.

### Ефикасност

#### *Проучване ALX0681-C301*

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 лекарството по проучването, 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 в броя на тромбоцитите ( $p < 0,01$ ). При пациентите, лекувани с каплацизумаб, има 1,55 пъти по-голяма вероятност да постигнат отговор в броя на тромбоцитите във всяка времева точка, в сравнение с пациентите на плацебо.

Лечението с каплацизумаб води до 74% намаляване на съставната крайна точка на процента 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.

		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

#### Имуногенност

При клиничните проучвания до 9% от пациентите са развили антитела срещу лекарствения продукт (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

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с каплацизумаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация с аТТР (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).



## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на каплацизумаб е изследвана при здрави лица 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 каплацизумаб се проявява като непропорционална на дозата, както се характеризира чрез медирана от прицелния фактор диспозиция. При здрави доброволци, получаващи 10 mg каплацизумаб подкожно веднъж дневно, максималната концентрация е наблюдавана на 6-7-я час след прилагане на дозата, а стационарно състояние е постигнато след първото приложение, с минимално кумулиране.

### Абсорбция

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

### Разпределение

След абсорбция, каплацизумаб се свързва с прицелния фактор 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 каплацизумаб зависи от експресията на прицелния фактор на фон Вилебранд. По-високите нива на антигена на фактора на фон Вилебранд, като например при пациентите с аТТР, повишават фракцията на комплекса лекарство-прицелен фактор, задържан в кръвообращението. Следователно  $t_{1/2}$  на каплацизумаб зависи от концентрацията и нивото на прицелния фактор. Предполага се, че свързаният с прицелния фактор каплацизумаб се катаболизира в черния дроб, докато за несвързания каплацизумаб се предполага, че се изчиства чрез бъбреците.

### Характеристики при определени групи

Фармакокинетиката на каплацизумаб 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 каплацизумаб.

### Бъбречно или чернодробно увреждане

Не е провеждано официално проучване на ефекта на чернодробно или бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на каплацизумаб. При популяционния модел за ФК/ФД, 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.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

В съответствие с начина си на действие, токсикологичните проучвания на каплацизумаб са показали повишена тенденция за кървене при морски свинчета (хеморагична подкожна тъкан на местата на инжектиране) и дългопашати макаци (хеморагична подкожна тъкан на местата на инжектиране, кървене от носа, прекомерно менструално кървене, хематом на местата на работа с животните или експерименталните процедури, продължително кървене на местата на инжектиране). В допълнение, фармакологично свързани понижения на антигена на фактора на фон Вилебранд и впоследствие на фактор VIII:C са наблюдавани при дългопашати макаци и в по-малка степен при морските свинчета за фактор VIII:C.

При морски свинчета е проведено проучване за ембриофетално развитие, без съобщени признаци на токсичност. Проследяващо токсикокинетично проучване при бременни морски свинчета е оценило 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 значимост 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 изпитвания 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

Тринатриев цитрат дихидрат

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

4 години

Реконституиран разтвор

Химичната и физичната 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, сроковете 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.

Cablivi 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 Cablivi за съхранение в хладилник след съхранение при стайна температура.

За условията на съхранение след разтваряне 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 капачка (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, разтворете 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 леко жълтеникав. Трябва да се провери визуално за наличието на твърди частици. Не използвайте разтвор, в който се виждат твърди 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.

**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**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност 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. Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

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

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

ПУР 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 при всички следващи съгласувани 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 съдържанието и формата на сигналната карта на пациента, включително средствата за комуникация, начините на разпространение, и всички други аспекти, свързани с националния компетентен орган.

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 блокирания от лекарството фактор на фон Вилебранд.

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



## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, 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**

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 (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 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, 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**

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

Групова опаковка: 7 опаковки с 1 комплект 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 (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 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:

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

**ВЪТРЕШНА ОПАКОВКА**

Групова опаковка (не съдържа Blue Box)

**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

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 (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 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)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**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. 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 6)

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

Говорете с Вашия лекар, ако:

- кръвите прекомерно по време на лечението. Вашият лекар може да поиска от Вас да спрете лечението. Лекарят ще каже кога можете отново да започнете Вашето лечение.
- използвате антикоагуланти като витамин К антагонисти, ривароксабан, апиксабан (за лечение на кръвни съсиреци). Вашият лекар ще реши как трябва да бъдете лекувани.
- използвате тромбоцитни антиагреганти като аспирин или хепарин с ниско молекулярно тегло (който предотвратява съсирването на кръвта). Вашият лекар ще реши как трябва да се лекувате.

- имате нарушение на кръвенето, като например хемофилия. Вашият лекар ще реши как трябва да се лекувате.
- имате тежко 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 под 18 години.

### Други лекарства и Cablivi

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

Също така, информирайте Вашия лекар, ако използвате антикоагулантно лекарство, като витамин К антагонисти, ривароксабан или аписксабан, които лекуват кръвни съсиреци, или тромбоцитни антиагреганти, като аспирин или хепарин с ниско молекулуно 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. 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, инжектиран 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 ежедневиият 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 ежедневиото лечение, докато не отшумят основните признаци на Вашето заболяване

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.

### Инструкции за употреба

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

За всяка инжекция използвайте нов пакет от комплекта, за да приготвите инжекционния разтвор. Не се опитвайте да инжектирате Cablivi, докато не бъдете обучени как да правите това от медицински специалист. Никога не използвайте комплекта за друго инжектиране.

#### Стъпка 1 - Почистване

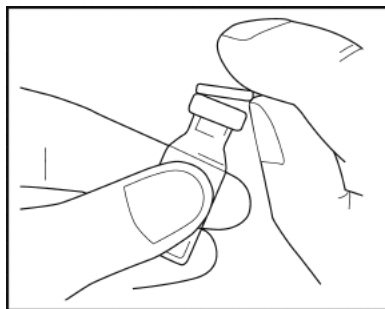
- Измийте ръцете си старателно с вода и сапун.
- Подгответе чиста равна повърхност за поставяне на пакета с комплекта.
- Уверете се, че имате под ръка контейнер за изхвърляне.

#### Стъпка 2 - Преди употреба

- Уверете се, че пакетът на комплекта е пълен.
- **Проверете датата на срока на годност.** Не използвайте, ако е минал срокът на годност.
- Не използвайте комплекта, ако опаковката или артикулите в нея 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 ги оставите да престоят на стайна температура за няколко минути. Не ги подгръвайте по друг начин.

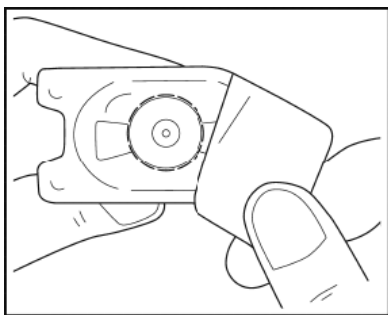
#### Стъпка 3 - Дезинфекцирайте гумената запушалка

- Отстранете пластмасовата отделяща се капачка от флакона. Не използвайте флакона, ако липсва зелената пластмасова капачка.
- 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.

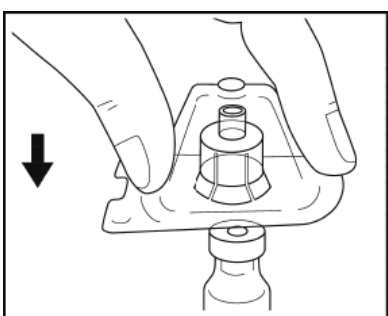


#### Стъпка 4 - Поставяне на адаптера

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

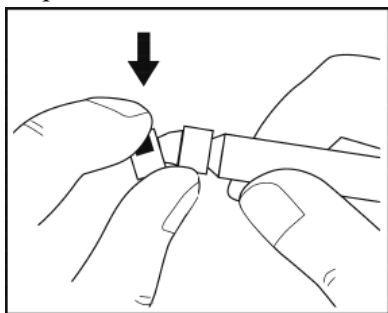


- Поставете адаптера върху флакона, като придържате адаптера в пластмасовата му опаковка.
- Натиснете здраво надолу, докато адаптерът щракне на място, като върхът на адаптера премине през запушалката на флакона. Оставете адаптера прикрепен към флакона, **все още във външната му опаковка.**



#### 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.

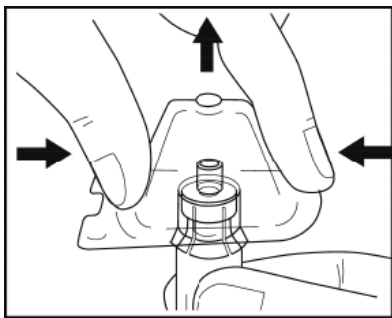


- **Не докосвайте** върха на спринцовката и не допускайте да влиза в контакт с други повърхности.
- Поставете спринцовката върху чистата равна повърхност.

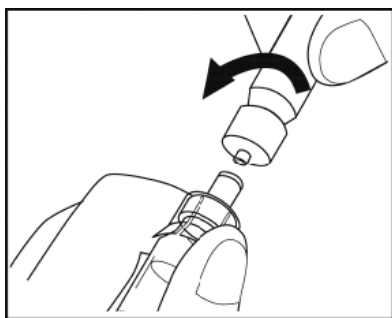
#### Стъпка 6 - Свържете спринцовката с адаптера и флакона

- 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.



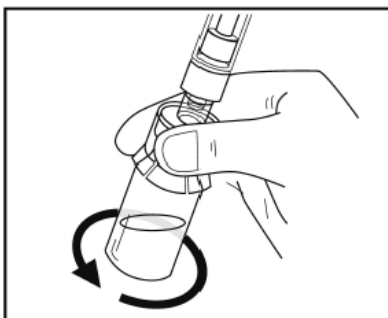
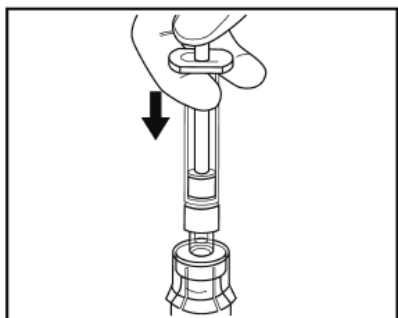


- Дръжте адаптера с прикрепения флакон с една ръка. Поставете върха на спринцовката върху частта на конектора на адаптера за флакон.
- Внимателно заключете спринцовката върху флакона, като я завъртите по посока на часовниковата стрелка, докато усетите съпротивление.



#### Стъпка 7 - Подгответе разтвора

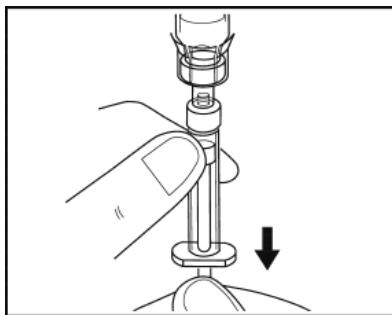
- Дръжте флакона вертикално на повърхността, като спринцовката сочи надолу.
- Бавно избутайте буталото на спринцовката надолу, докато спринцовката се изпразни. Не махайте спринцовката от флакона.
- Както спринцовката е все още свързана към адаптера за флакона, леко завъртете флакона със свързаната спринцовка,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



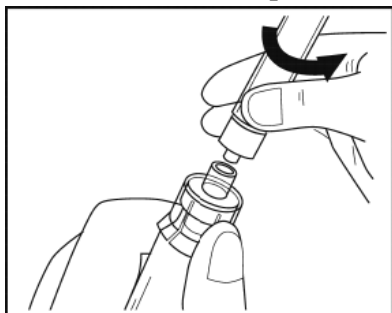
- Оставете флакона със свързаната спринцовка да престои на повърхността за **5 минути** на стайна температура, за да позволите на разтвора да се разтвори напълно. Буталото може да се вдигне само отново - това е нормално.
- Преминете към стъпка 8 веднага след изтичането на тези 5 минути.

#### 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 плътно надолу.
- Обърнете всичко заедно обратно- флакон, адаптер и спринцовка.
- Като го държите вертикално, бавно издърпайте буталото, за да прехвърлите целия разтвор в спринцовката. Не клатете.



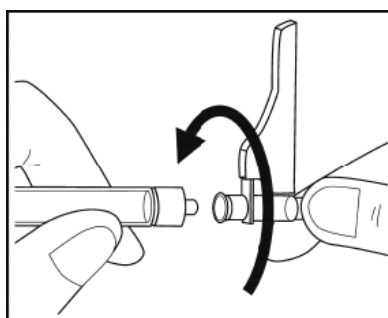
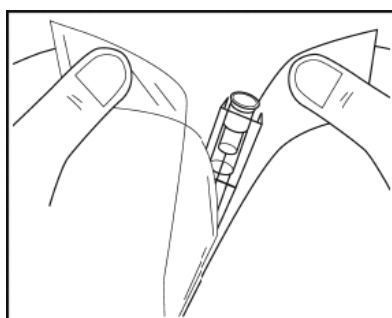
### Стъпка 9 - Подгответе спринцовката за прилагане



- Отново обърнете всичко заедно - флакон, адаптер и спринцовка - (като спринцовката е отгоре). Разкачете напълнената спринцовка от адаптера, като държите адаптера в една ръка, и внимателно завъртате 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. Инструкциите за медицинските специалисти относно начина за инжектиране на Cablivi във вената Ви се намират в края на листовката.

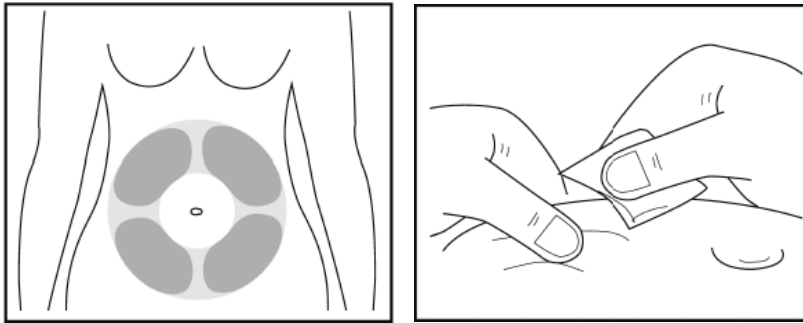
### Стъпка 10 - Поставяне на иглата

- 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.

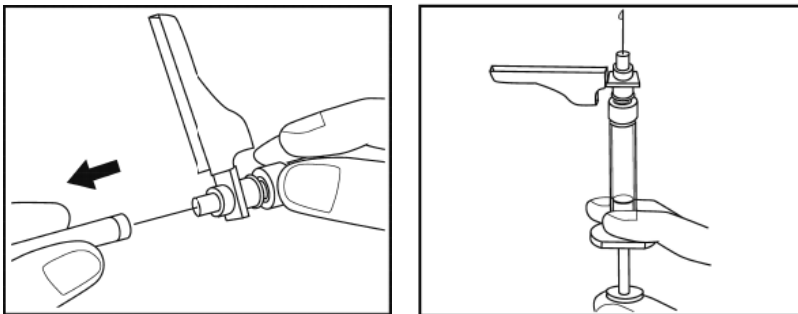
### Стъпка 11 - Подгответе мястото за подкожно инжектиране



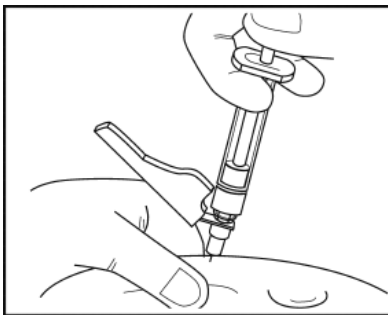
- Изберете подходящо място („място на инжектиране“) на корема Ви за подкожно инжектиране. Избягвайте зоната около пъпа. Избирайте различно място за инжектиране от това, което сте използвали предишния ден, за да позволите на кожата да се възстанови след инжектирането.
- Използвайте втория тампон със спирт,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

### Стъпка 12 - Приложение

- Внимателно свалете предпазната капачка на иглата от нея и я оставете 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 избутайте буталото, докато малко количество течност излезе от иглата.
- Внимателно стиснете почистената кожа между палеца и показалеца си, за да се образува гънка.



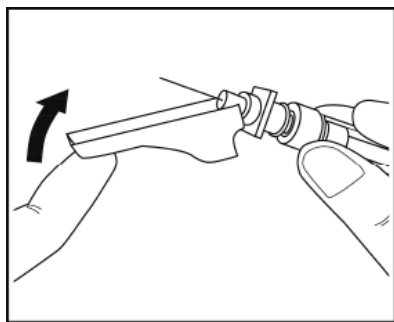
- Дръжте тази кожна гънка през цялото инжектиране.
- Вкарайте цялата игла в кожната гънка под ъгъл, както е показано на илюстрацията.
- Натиснете буталото докрай.



- 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 състояние.

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 докладвани със следните честоти:

**Много често:** 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

- кървене от окото
- повръщане на кръв
- кръв в изпражненията
- черни, катранени изпражнения
- кървене от стомаха
- кървящи хемороиди
- ректално кървене
- реакции на мястото на инжектиране: обрив, сърбеж и кървене
- кръвоизлив в мозъка, който се проявява чрез **тежко главоболие с бърза поява, повръщане, понижено ниво на съзнание, повишена температура**, понякога **гърчове** и вдървяване на врата или болки във врата
- мускулна болка
- инсулт
- кръв в урината
- прекомерно кървене по време на месечния цикъл
- вагинално кървене
- 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, 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 твърди 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 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 леко 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 тампона със спирт
- групови опаковки от 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 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**

Sanofi Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

**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**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
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**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**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.p.A.  
Tel: +39 059 349 811

**Lietuva**

UAB «SANOFI-AVENTIS LIETUVA»  
Tel: +370 5 2755224

**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 Malta Ltd.  
Tel: +356 21493022

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands 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**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Sverige**

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

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.**

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 Инструкции 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 0,9% натриев хлорид.