

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cablivi 10 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon poeder bevat 10 mg caplacizumab*.

Elke voorgevulde spuit met oplosmiddel bevat 1 ml water voor injecties.

* Caplacizumab is een gehumaniseerd bivalent Nanobody, geproduceerd in *Escherichia coli* door recombinante DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Wit gelyofiliseerd poeder.

Het oplosmiddel is een heldere, kleurloze vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cablivi is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen en jongeren van 12 jaar of ouder met een lichaamsgewicht van minstens 40 kg die een episode van verworven trombotische trombocytopenische purpura (aTTP) ervaren in combinatie met plasma-uitwisselingen en immunosuppressie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Cablivi dient te worden gestart en gecontroleerd door artsen met ervaring in de behandeling van patiënten met trombotische microangiopathieën.

Dosering

Eerste dosis

Intraveneuze injectie van 10 mg caplacizumab vóór plasma-uitwisseling.

Daaropvolgende doses

Dagelijkse subcutane toediening van 10 mg caplacizumab na voltooiing van elke plasma-uitwisseling voor de duur van de dagelijkse behandeling met plasma-uitwisseling, gevolgd door dagelijkse subcutane injectie van 10 mg caplacizumab gedurende 30 dagen na het stopzetten van de dagelijkse behandeling met plasma-uitwisseling.

Als er aan het eind van deze periode bewijs is van een onderliggende immunologische aandoening, wordt aanbevolen om de behandeling met immunosuppressie te optimaliseren en de dagelijkse subcutane toediening van 10 mg caplacizumab voort te zetten tot de tekenen van onderliggende immunologische aandoening zijn verdwenen (bijv. aanhoudende normalisatie van het ADAMTS13-activiteitsniveau).

In het klinische ontwikkelprogramma werd caplacizumab dagelijks toegediend gedurende maximaal 71 opeenvolgende dagen. Er zijn gegevens beschikbaar voor de herbehandeling met caplacizumab (zie rubriek 5.1).

Gemiste dosis

Als een dosis Cablivi wordt gemist, kan deze binnen 12 uur worden toegediend. Als er meer dan 12 uur zijn verstreken sinds de dosis moest worden toegediend, mag de gemiste dosis NIET worden toegediend en moet de volgende dosis volgens het gebruikelijke doseringsschema worden toegediend.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Er is geen aanpassing van de dosis noodzakelijk voor patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er is geen aanpassing van de dosis noodzakelijk voor patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Zie rubriek 4.4 voor speciale overwegingen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Ouderen

Hoewel de ervaring met het gebruik van caplacizumab bij ouderen beperkt is, zijn er geen aanwijzingen dat dosisaanpassing of speciale voorzorgsmaatregelen nodig zijn voor oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van caplacizumab bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld in klinische onderzoeken. De dosering van Cablivi bij jongeren van 12 jaar of ouder met een lichaamsgewicht van minstens 40 kg is dezelfde als bij volwassen patiënten (zie rubriek 5.2). Geen aanbevelingen kunnen worden gedaan voor de dosering van Cablivi bij pediatrische patiënten die minder wegen dan 40 kg.

Wijze van toediening

De eerste dosis Cablivi moet worden toegediend als intraveneuze injectie. Daaropvolgende doses moeten worden toegediend via subcutane injectie in de buik.

Injecties in het gebied rond de navel moeten worden vermeden en opeenvolgende injecties mogen niet in hetzelfde abdominale kwadrant worden toegediend.

Patiënten of verzorgers kunnen het geneesmiddel injecteren na de juiste training in de subcutane injectietechniek.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Bloeding

Cablivi verhoogt het risico op bloeding. Er is melding gemaakt van gevallen van ernstige bloeding, waaronder levensbedreigende en fatale bloeding, bij patiënten die caplacizumab gebruikten, met name bij het gelijktijdig gebruik van antistollingsmiddelen of bloedplaatjesremmers. Caplacizumab moet voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met onderliggende aandoeningen die een hoger risico op bloeding geven.

In geval van een klinisch significante bloeding dient de behandeling met Cablivi te worden onderbroken. Zo nodig moet het gebruik van een concentraat van de von-Willebrand-factor worden overwogen om hemostase te corrigeren. Cablivi mag alleen opnieuw worden gestart op advies van een arts die ervaring heeft met de behandeling van trombotische microangiopathieën. Bij opnieuw opstarten van Cablivi dient men nauwlettend te controleren op tekenen van bloeding.

Bij gelijktijdig gebruik van orale antistollingsmiddelen, bloedplaatjesremmers, trombolytische middelen of heparine

Het risico op bloeding neemt toe bij gelijktijdig gebruik van Cablivi met andere geneesmiddelen die effect hebben op de hemostase en stolling. Het starten van of doorgaan met behandeling met orale antistollingsmiddelen (bijv. vitamine K-antagonisten of directe orale anticoagulantia [DOAC] zoals trombineremmers of factor Xa-remmers), bloedplaatjesremmers, trombolytische middelen zoals urokinase, weefselplasminogeenactivator (t-PA) (bijv. alteplase) of heparine vereist zorgvuldige overweging en nauwlettende klinische controle.

Bij patiënten met coagulopathieën

Vanwege het mogelijke verhoogde risico op bloedingen moet het gebruik van Cablivi bij patiënten met onderliggende coagulopathieën (bijvoorbeeld hemofilie, andere stollingsfactortekorten) gepaard gaan met nauwlettende klinische controle.

Bij patiënten die chirurgie ondergaan

Als een patiënt electieve chirurgie, een invasieve tandheelkundige ingreep of andere invasieve interventie moet ondergaan, moet de patiënt worden geadviseerd om de arts of tandarts te vertellen dat hij/zij caplacizumab gebruikt en wordt aanbevolen de behandeling ten minste 7 dagen vóór de geplande interventie te onderbreken. De patiënt moet ook de arts die toezicht houdt op de behandeling met caplacizumab op de hoogte stellen van de geplande procedure. Nadat het risico op chirurgische bloeding is opgelost en men doorgaat met het gebruik van caplacizumab, moet de patiënt nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen van bloeding.

Indien een spoedoperatie nodig is, wordt het gebruik van een concentraat van de von-Willebrand-factor aanbevolen om hemostase te corrigeren.

Ernstige leverinsufficiëntie

Er is geen formeel onderzoek met caplacizumab uitgevoerd bij patiënten met ernstige acute of chronische leverinsufficiëntie en er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van caplacizumab in deze populatie. Het gebruik van Cablivi in deze populatie vereist een baten/risicobeoordeling en nauwlettende klinische controle.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen onderzoeken naar interacties uitgevoerd die het gebruik evalueren van caplacizumab met orale antistollingsmiddelen (zoals vitamine K-antagonisten, directe orale antistollingsmiddelen [DOAC] zoals trombineremmers of factor Xa-remmers) trombocytenaggregatieremmers, trombolytische middelen zoals urokinase, tPA (bijv. alteplase) of heparine (zie rubriek 4.4 *Bij*

gelijktijdig gebruik van orale antistollingsmiddelen, bloedplaatjesremmers, trombolytische middelen of heparine).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van caplacizumab bij zwangere vrouwen. Onderzoek met cavia's toonde geen effect van caplacizumab op de moederdieren of foetussen (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Cablivi te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over het gebruik van caplacizumab bij vrouwen die borstvoeding geven. Het is niet bekend of caplacizumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor het kind kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met caplacizumab moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

De effecten van caplacizumab op de vruchtbaarheid bij mensen zijn niet bekend. In toxiciteitsstudies bij dieren werd geen invloed van caplacizumab op mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheidsparameters waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Cablivi heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen in de klinische onderzoeken TITAN en HERCULES waren epistaxis, hoofdpijn en tandvleesbloedingen. De meest voorkomende ernstige bijwerking was epistaxis.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen worden hieronder weergegeven per MedDRA-systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); zeer zelden ($< 1/10\ 000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1. Overzicht van bijwerkingen in TITAN en HERCULES onderzoeken

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Herseninfarct
Oogaandoeningen		Oogbloeding*
Bloedvataandoeningen		Hematoom*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Epistaxis*	Dyspneu, hemoptoë*
Maagdarmsstelselaandoeningen	Tandvlesbloeding*	Bloedbraken*, bloederige ontlasting*, melena*, bloeding van het bovenste deel van het maagdarmkanaal*, hemorroïdale bloeding*, rectale bloeding*, hematoom in de buikwand*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Urticaria	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen		Hematurie*
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Menorragie*, vaginale bloeding*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie, vermoeidheid	Bloeding op de injectieplaats*, jeuk op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Subarachnoïdale bloeding*

*Bloedingen: zie hieronder

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Bloeding

In klinisch onderzoek traden bloedingen op in verschillende lichaamssystemen, onafhankelijk van de duur van de behandeling. In de postmarketingsetting zijn gevallen gemeld van ernstige bloeding, waaronder levensbedreigende en fatale bloeding, bij patiënten die caplacizumab gebruikten, met name bij gelijktijdig gebruik van antistollingsmiddelen of bloedplaatjesremmers. Overweeg in geval van klinisch significante bloedingen de maatregelen die worden beschreven in rubriek 4.4 en 4.9.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Bij een overdosis bestaat op basis van de farmacologische werking van caplacizumab de kans op een verhoogd risico op bloeding. Nauwlettende controle op tekenen en symptomen van bloedingen wordt aangeraden (zie rubriek 4.4.).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere antitrombotische middelen, ATC-code: B01AX07.

Werkingsmechanisme

Caplacizumab is een gehumaniseerd bivalent Nanobody dat bestaat uit twee identieke gehumaniseerde bouwstenen (PMP12A2hum1), genetisch gekoppeld via een linker van drie alanines, gericht op het A1-domein van von-Willebrand-factor, om de interactie tussen von-Willebrand-factor en bloedplaatjes te remmen. Als zodanig voorkomt caplacizumab de ultragrote door von-Willebrand-factor gemedieerde plaatjesadhesie, die karakteristiek is voor aTTP. Het beïnvloedt ook de dispositie van von-Willebrand-factor, die leidt tot voorbijgaande verlagingen van de totale von-Willebrand-factor-antigeenniveaus en tot een gelijktijdige verlaging van factor VIII:C-spiegels tijdens de behandeling.

Farmacodynamische effecten

Doelremming

Het farmacologische effect van caplacizumab op doelremming werd beoordeeld met behulp van twee biomarkers voor de von-Willebrand-factoractiviteit; ristocetine-geïnduceerde plaatjesaggregatie (RIPA) en ristocetine-cofactor (RICO). Volledige remming van de von-Willebrand-factorgemedieerde plaatjesaggregatie door caplacizumab is geïndiceerd door RIPA- en RICO-niveaus die onder respectievelijk 10% en 20% dalen. Alle klinische studies met caplacizumab toonden snelle dalingen in RIPA- en/of RICO-niveaus na aanvang van de behandeling, met herstel naar baselineniveaus binnen 7 dagen na het stopzetten. De 10 mg subcutane dosis bij patiënten met aTTP veroorzaakte volledige remming van de von-Willebrand-factorgemedieerde plaatjesaggregatie, zoals aangetoond door RICO-waarden van <20% gedurende de behandelingsperiode.

Doeldispositie

Het farmacologische effect van caplacizumab op doeldispositie werd gemeten door middel van von-Willebrand-factorantigeen en factor VIII-stollingsfactor (factor VIII:C) als biomarkers. Bij herhaalde toediening van caplacizumab werd in klinisch onderzoek een daling waargenomen van 30-50% in de von-Willebrand-factorantigeenniveaus, die een maximum bereikte binnen 1-2 dagen na de behandeling. Omdat von-Willebrand-factor werkt als een carrier voor factor VIII, resulteerden gereduceerde von-Willebrand-factorantigeenniveaus in een vergelijkbare verlaging van factor VIII:C-niveaus. De verminderde von-Willebrand-factorantigeen- en FVIII:C-niveaus waren van voorbijgaande aard en keerden na het stoppen van de behandeling terug naar baseline.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van caplacizumab bij volwassenen met een episode van aTTP werden vastgesteld in 3 gerandomiseerde, gecontroleerde studies: fase III-studie ALX0681-C301 "HERCULES", fase III studie ALX0681-C302 "Post-HERCULES" en fase II-studie ALX-0681-2.1/10 "TITAN".

Werkzaamheid

Studie ALX0681-C301 (HERCULES)

In deze dubbelblinde, placebogecontroleerde studie werden patiënten met een episode van een aTTP 1:1 gerandomiseerd om ofwel caplacizumab ofwel placebo te ontvangen naast een dagelijkse plasma-uitwisseling en immunosuppressie. Patiënten kregen een enkele intraveneuze bolusinjectie van 10 mg caplacizumab of placebo vóór de eerste plasma-uitwisseling in het onderzoek. Dit werd gevolgd door dagelijkse subcutane injecties van 10 mg caplacizumab of placebo na voltooiing van elke plasma-uitwisseling gedurende de dagelijkse plasma-uitwisselingsperiode en gedurende 30 dagen daarna. Als er aan het eind van deze behandelingsperiode aanwijzingen waren van aanhoudende onderliggende ziekteactiviteit (een indicatie van een dreigend risico op een recidief), kon de behandeling wekelijks gedurende maximaal 4 weken worden verlengd, samen met optimalisatie van immunosuppressie. Als zich een recidief voordeed tijdens de behandeling met studiemedicatie, werden patiënten overgeschakeld naar openlabel caplacizumab. Ze werden opnieuw behandeld gedurende de dagelijkse plasma-uitwisseling en 30 dagen daarna. Als er aan het eind van deze behandelingsperiode aanwijzingen waren van aanhoudende onderliggende ziekteactiviteit, kon de openlabelbehandeling met caplacizumab wekelijks gedurende maximaal 4 weken worden verlengd, samen met optimalisatie van immunosuppressie. Patiënten werden 1 maand lang opgevolgd na het stopzetten van de behandeling. In geval van recidief gedurende de follow-upperiode (dat wil zeggen nadat alle studiemedicatie gestopt was), werd niet opnieuw met de studiemedicatie begonnen en moest het recidief behandeld worden volgens de zorgstandaard.

In dit onderzoek werden 145 patiënten die een aTTP-episode hadden, gerandomiseerd (72 naar caplacizumab en 73 naar placebo). De leeftijd van patiënten varieerde van 18 tot 79 jaar, met een gemiddelde van 46 jaar. De helft van de patiënten had hun eerste aTTP-episode. De ziektekenmerken op de baseline waren typisch voor aTTP.

De mediane behandelingsduur met caplacizumab in de dubbelblinde periode was 35 dagen.

Behandeling met caplacizumab resulteerde in een statistisch significante daling van de tijd tot respons van het aantal bloedplaatjes ($p < 0,01$). Patiënten die werden behandeld met caplacizumab hadden 1,55 keer meer kans om een respons van het aantal bloedplaatjes te bereiken op eender welk tijdstip in vergelijking met patiënten die werden behandeld met placebo.

Behandeling met caplacizumab resulteerde in een daling van 74% in het gecombineerde eindpunt percentage patiënten met aTTP-gerelateerd overlijden (0/72; placebo 3/73), verergering van aTTP (3/72; placebo 28/73), of ten minste één belangrijke trombo-embolie tijdens de behandeling met studiemedicatie (6/72; placebo 6/73) ($p < 0,0001$). Er waren geen sterfgevallen in de caplacizumab-groep en 3 sterfgevallen in de placebogroep tijdens de behandelingsperiode met studiemedicatie.

Het percentage patiënten met een aTTP-recidief (exacerbatie of herval) in de totale onderzoeksperiode (inclusief de 28 dagen follow-up na stopzetting van de behandeling met studiemedicatie) was 67% lager in de caplacizumab-groep (9/72; herval: 6/72) vergeleken met de placebogroep (28/73; herval: 0/73) ($p < 0,001$).

Geen van de patiënten die met caplacizumab (0/72) werden behandeld, was refractair voor de behandeling (gedefinieerd als afwezigheid van een verdubbeling van het aantal bloedplaatjes na 4 dagen standaardbehandeling en verhoogde LDH) vergeleken met drie patiënten die met placebo werden behandeld (3/73).

Behandeling met caplacizumab verminderde het gemiddelde aantal dagen met plasma-uitwisseling, het gebruikte plasmavolume, de gemiddelde duur van het verblijf op de intensivereafdeling en de gemiddelde duur van ziekenhuisopname tijdens de behandelingsperiode met de studiemedicatie.

Tabel 2. Samenvatting van het aantal dagen plasma-uitwisseling (PE), totaal volume van gebruikte PE, aantal dagen in ziekenhuis en IC in de ITT-populatie

		Placebo	Caplacizumab
Aantal dagen met plasma-uitwisseling (dagen)	N Gemiddelde (SE)	73 9,4 (0,81)	71 5,8 (0,51)
Totaal gebruikt plasmavolume (liter)	N Gemiddelde (SE)	73 35,93 (4,17)	71 21,33 (1,62)
Duur van de ziekenhuisopname (dagen)	N Gemiddelde (SE)	73 14,4 (1,22)	71 9,9 (0,70)
Aantal dagen op de intensivereafdeling	N Gemiddelde (SE)	27 9,7 (2,12)	28 3,4 (0,40)

N: aantal geëvalueerde patiënten; SE: Standaardfout (“*Standard Error*”); IC: Intensive care

Studie ALX0681-C302 (Post-HERCULES)

De post-HERCULES-studie was een 36 maanden durende fase III-vervolgstudie van HERCULES (hoofdstudie) ter beoordeling van de resultaten op de lange termijn, evenals de veiligheid en werkzaamheid van herhaald gebruik van caplacizumab bij patiënten met een aTTP-recidief. In totaal begonnen 104 van de 108 patiënten die de hoofdstudie voltooiden (75 die caplacizumab kregen in HERCULES, van wie 49 geen aTTP-recidief hadden voorafgaand aan de deelname in post-HERCULES, en 29 die alleen standaardzorg hadden gekregen in HERCULES) met de post-HERCULES-studie, waarin patiënten twee keer per jaar bezoeken aflegden. Patiënten konden open-label (OL) caplacizumab krijgen voor de behandeling van een aTTP-recidief samen met standaardzorg.

In totaal hadden 19 patiënten ten minste 1 recidief van aTTP en zes patiënten hadden een 2^e recidief. Bij patiënten die werden behandeld met caplacizumab voor een recidief waren alle voorvallen van aTTP vanaf de eerste recidief-episode verdwenen of verdwenen deze aan het einde van de studie.

Het algemene veiligheidsprofiel van herbehandeling met caplacizumab was consistent met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen in andere klinische onderzoeken naar aTTP.

Immunogeniciteit

In klinisch onderzoek ontwikkelde tot 11% van de patiënten tijdens de behandeling opgetreden antilichamen tegen het geneesmiddel (ADA's). Er werd geen effect op de klinische werkzaamheid waargenomen en er werd geen verband gevonden tussen ernstige bijwerkingen en deze ADA-responsen.

Pediatrische patiënten

Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik en rubriek 5.2 voor de resultaten van model- en simulatieonderzoeken bij pediatrische patiënten. Er zijn voor pediatrische patiënten geen klinische gegevens beschikbaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van caplacizumab is onderzocht bij gezonde proefpersonen na enkelvoudige intraveneuze infusies en na enkelvoudige en herhaalde subcutane injecties. De farmacokinetiek bij patiënten met aTTP werd onderzocht na enkelvoudige intraveneuze en herhaalde subcutane injecties.

De farmacokinetiek van caplacizumab lijkt niet-dosisevenredig, zoals gekenmerkt door doelgedimeerde dispositie. Bij gezonde vrijwilligers die eenmaal daags subcutaan 10 mg caplacizumab kregen, werd de maximale concentratie 6-7 uur na de toediening waargenomen, en werd de steady-state bereikt na de eerste toediening, met minimale accumulatie.

Absorptie

Na subcutane toediening wordt caplacizumab snel en bijna volledig (geschatte $F > 0,901$) in de systemische circulatie geabsorbeerd.

Distributie

Na absorptie bindt caplacizumab aan het doelwit en verdeelt het zich naar goed doorbloede organen. Bij patiënten met aTTP werd het centrale distributievolume geschat op 6,33 l.

Biotransformatie/eliminatie

De farmacokinetiek van caplacizumab hangt af van de expressie van het doelwit von-Willebrand-factor. Hogere concentraties van von-Willebrand-factorantigeen, zoals bij patiënten met aTTP, verhogen de fractie van het geneesmiddel-doelwitcomplex dat in de bloedsomloop blijft. De $t_{1/2}$ van caplacizumab is daarom afhankelijk van concentratie- en doelwitniveau. Doelwitgebonden caplacizumab wordt verondersteld te worden gekataboliseerd in de lever, terwijl wordt verondersteld dat ongebonden caplacizumab via de nieren wordt geklaard.

Kenmerken in specifieke groepen

De farmacokinetiek van caplacizumab werd bepaald door middel van een populatiefarmacokinetische analyse met samengevoegde farmacokinetische gegevens. Lichaamsgewicht werd allometrisch opgenomen in het model. Verschillen in verschillende subpopulaties werden onderzocht. In bestudeerde populaties hadden geslacht, leeftijd, bloedgroep en ras geen effect op de farmacokinetiek van caplacizumab.

Nier- of leverinsufficiëntie

Er is geen formeel onderzoek uitgevoerd naar het effect van lever- of nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van caplacizumab. In het populatie-PK/PD-model had nierfunctie (CRCL) een statistisch significant effect, resulterend in een beperkte toename van de voorspelde blootstelling (AUC_{ss}) bij ernstige nierinsufficiëntie. In het klinisch onderzoek bij patiënten met TTP toonden degenen met nierinsufficiëntie geen bijkomend risico op bijwerkingen.

Pediatrie patiënten

Op basis van samengevoegde gegevens uit klinische onderzoeken bij volwassenen is een farmacokinetisch-farmacodynamisch (PK/PD) populatiemodel ontwikkeld, waarin de interactie wordt beschreven tussen caplacizumab en von Willebrand factor antigeen (vWF:Ag) bij verschillende populaties volwassen patiënten na intraveneuze en subcutane toediening van caplacizumab aan diverse dosisniveaus. Voor kinderen van 2 tot jonger dan 18 jaar zijn simulaties uitgevoerd op basis van dit PK/PD-model, waarbij werd voorspeld dat blootstelling en suppressie van vWF:Ag worden verwacht vergelijkbaar te zijn met die bij volwassenen als 10 mg/dag wordt toegepast bij kinderen met een lichaamsgewicht van ≥ 40 kg, en 5 mg/dag wordt toegepast bij kinderen met een lichaamsgewicht van < 40 kg.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In overeenstemming met het werkingsmechanisme hebben toxicologische onderzoeken met caplacizumab een verhoogde bloedingsneiging aangetoond bij cavia's (hemorragisch subcutaan weefsel op de injectieplaatsen) en cynomolgus-ape (hemorragisch subcutaan weefsel op de injectieplaatsen, neusbloedingen, overdreven menstruatiebloedingen, hematoom op plaatsen van het hanteren van de dieren of experimentele procedures, langdurige bloeding op injectieplaatsen). Verder werden farmacologiegerelateerde verlagingen van von-Willebrand-factorantigeen, en bijgevolg factor VIII:C, bij cynomolgus-ape en in mindere mate voor factor VIII:C bij cavia's vastgesteld.

Een embryo-foetale ontwikkelingsstudie werd uitgevoerd bij cavia's, zonder melding van tekenen van toxiciteit. In een toxicokinetisch follow-uponderzoek bij zwangere cavia's werd de blootstelling aan caplacizumab bij moederdieren en foetussen beoordeeld. De resultaten duiden op blootstelling aan caplacizumab bij moederdieren en, in veel mindere mate, bij foetussen, zonder melding van effecten op de ontwikkeling van de foetus. Foetale blootstelling aan caplacizumab bij primaten en mensen blijft onzeker, omdat van eiwitten die een Fc-deel missen, niet wordt aangenomen dat ze vrij de placentabarrière passeren.

Er is geen onderzoek uitgevoerd om het mutagene potentieel van caplacizumab te evalueren, omdat dergelijke testen niet relevant zijn voor biologische geneesmiddelen. Op basis van een carcinogeniteitsrisicobeoordeling werden gerichte onderzoeken niet noodzakelijk geacht.

Er zijn geen specifieke dierstudies uitgevoerd die de effecten van caplacizumab op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid beoordelen. In onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij cynomolgus-aper werd geen effect waargenomen van caplacizumab op vruchtbaarheidsparameters bij mannelijke (testiculaire grootte, spermafunctie, histopathologische analyse van testis en bijbal) en vrouwelijke (histopathologische analyse van voortplantingsorganen, periodieke vaginale cytologie) dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Sucrose
Watervrij citroenzuur (E 330)
Trinatriumcitraatdihydraat (E 331)
Polysorbaat 80

Oplosmiddel

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag Cablivi niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

5 jaar.

Gereconstitueerde oplossing

Er is chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond gedurende 4 uur bij 25 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de reconstitutiemethode het risico op microbiële contaminatie uitsluit. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijd en -condities tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Cablivi kan worden bewaard bij een temperatuur beneden 25 °C gedurende een enkele periode van maximaal 2 maanden, maar niet tot na de vervaldatum. Leg Cablivi niet terug in gekoelde opslag na opslag bij kamertemperatuur.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder

Injectieflacon (type I-glas) met een stop (butylrubber), een verzegeling (aluminium) en een dop (polypropyleen) met 10 mg caplacizumab.

Oplosmiddel

Vorgevulde spuit (type I-glazen patroon gesloten met een broombutylrubberen stop) met 1 ml water voor injecties.

Verpakkingsgrootte

- Enkelvoudige verpakking van 1 injectieflacon met poeder, 1 vorgevulde spuit met oplosmiddel, 1 flaconadapter, 1 hypodermische naald (30 gauge) en 2 alcoholdoekjes
- Meervoudige verpakking van 7 enkelvoudige verpakkingen
- Multi-dosis verpakking van 7 injectieflacons met poeder, 7 vorgevulde spuiten met oplosmiddel, 7 flaconadapters, 7 hypodermische naalden (30 gauge) en 14 alcoholdoekjes

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voor zowel intraveneuze als subcutane toediening dient het poeder in de injectieflacon te worden gereconstitueerd met behulp van de flaconadapter en alle oplosmiddel in de vorgevulde spuit. Het oplosmiddel moet langzaam worden toegevoegd en voorzichtig worden gemengd om schuimen van de oplossing te vermijden. Laat de injectieflacon met de aangesloten injectiespuit 5 minuten lang op kamertemperatuur op een oppervlak staan.

De gereconstitueerde oplossing is helder, kleurloos of licht geelachtig. Deze moet visueel worden geïnspecteerd op deeltjes. Gebruik geen oplossing die deeltjes bevat.

Breng het hele volume van de gereconstitueerde oplossing weer over in de glazen injectiespuit en dien het hele volume van de injectiespuit onmiddellijk toe (zie rubriek 6.3).

Cablivi is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1305/001

EU/1/18/1305/002

EU/1/18/1305/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 augustus 2018

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
België

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
 - steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de lancering van Cablivi moet de houder van de handelsvergunning in elke lidstaat een akkoord hebben met de Nationale Competente Autoriteit betreffende de inhoud en het formaat van de patiëntenwaarschuwingskaart, met inbegrip van de communicatiekanalen, distributiemodaliteiten en eventueel andere aspecten.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar Cablivi op de markt is, alle patiënten/verzorgers waarvan verwacht wordt dat ze Cablivi gaan gebruiken, voorzien worden van de volgende patiëntenwaarschuwingskaart, die de volgende kernboodschap zal bevatten:

- om het risico op een periode van ernstige bloeding te verminderen in het bijzonder in urgente situaties (bijvoorbeeld een ongeval) om de artsen te informeren over de medische blokkering van de von-Willebrand-factor.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cablivi 10 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
caplacizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke injectieflacon met poeder bevat 10 mg caplacizumab.
Elke gevulde spuit met oplosmiddel bevat 1 ml water voor injecties.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: sucrose, watervrij citroenzuur, trinitriumcitraatdihydraat, polysorbaat 80.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud:

1 injectieflacon met poeder
1 spuit met oplosmiddel
1 steriele flaconadapter
1 steriele naald
2 alcoholdoekjes

Inhoud:

7 injectieflacons met poeder
7 spuiten met oplosmiddel
7 steriele flaconadapters
7 steriele naalden
14 alcoholdoekjes

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter
Intraveneus en subcutaan gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Cablivi mag bij kamertemperatuur (beneden 25°C) bewaard worden gedurende een enkele periode van maximaal 2 maanden.

Datum verwijderd uit de koelkast: _____

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde, België

12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Cablivi

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

Meervoudige verpakking (met Blue Box)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cablivi 10 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
caplacizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke injectieflacon met poeder bevat 10 mg caplacizumab.
Elke gevulde spuit met oplosmiddel bevat 1 ml water voor injecties.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: sucrose, watervrij citroenzuur, trinatriumcitraatdihydraat, polysorbaat 80.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Meervoudige verpakking: 7 verpakkingen van 1 enkelvoudige dosis kit.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter
Intraveneus en subcutaan gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Cablivi mag bij kamertemperatuur (beneden 25°C) bewaard worden gedurende een enkele periode van maximaal 2 maanden.

Datum verwijderd uit de koelkast: _____

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde, België

12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1305/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Cablivi

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BINNENVERPAKKING

Meervoudige verpakking (zonder Blue Box)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cablivi 10 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
caplacizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke injectieflacon met poeder bevat 10 mg caplacizumab.
Elke gevulde spuit met oplosmiddel bevat 1 ml water voor injecties.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: sucrose, watervrij citroenzuur, trinatriumcitraatdihydraat, polysorbaat 80.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud:

- 1 injectieflacon met poeder
- 1 spuit met oplosmiddel
- 1 steriele flaconadapter
- 1 steriele naald
- 2 alcoholdoekjes

Onderdeel van een meervoudige verpakking, mag niet afzonderlijk verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Intraveneus en subcutaan gebruik
Uitsluitend voor eenmalig gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Cablivi mag bij kamertemperatuur (beneden 25°C) bewaard worden gedurende een enkele periode van maximaal 2 maanden.

Datum verwijderd uit de koelkast: _____

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde, België

12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1305/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Cablivi

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN

NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Cablivi 10 mg poeder voor oplossing voor injectie
caplacizumab
IV en SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIESPUIT MET OPLOSMIDDEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplosmiddel voor Cablivi

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml water voor injecties

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Cablivi 10 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie caplacizumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Cablivi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Cablivi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Cablivi bevat de werkzame stof caplacizumab. Het wordt gebruikt voor de behandeling van een episode van **verworven trombotische trombocytopenische purpura** bij volwassenen en jongeren van 12 jaar of ouder die minstens 40 kg wegen. Dit is een zeldzame bloedstollingsstoornis waarbij zich stolsels vormen in kleine bloedvaten. Deze stolsels kunnen bloedvaten blokkeren en de hersenen, het hart, de nieren of andere organen beschadigen. Cablivi voorkomt het vormen van deze bloedstolsels door te voorkomen dat bloedplaatjes in het bloed samenklonteren. Hiermee vermindert Cablivi het risico op een nieuwe trombotische trombocytopenische purpura (aTTP)-episode kort na de eerste.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Vertel het uw arts als u:

- tijdens de behandeling overmatig bloedt of ongewone klachten opmerkt, zoals hoofdpijn, kortademigheid, moeheid of flauwvallen. Dit kan wijzen op een ernstige interne bloeding. Uw arts kan u vragen om de behandeling stop te zetten. De arts zal het zeggen wanneer u uw behandeling weer kunt hervatten.
- geneesmiddelen gebruikt voor het voorkomen of behandelen van bloedstolsels, zoals warfarine, heparine, rivaroxaban, apixaban. Uw arts zal beslissen hoe u moet worden behandeld.
- antibloedplaatjesmiddelen gebruikt, zoals aspirine of heparine met laag molecuulgewicht (wat bloedstolsels voorkomt). Uw arts zal beslissen hoe u moet worden behandeld.
- een bloedingsstoornis heeft, zoals hemofilie. Uw arts zal beslissen hoe u moet worden behandeld.

- als u een ernstig verminderde leverfunctie heeft. Uw arts zal beslissen hoe u moet worden behandeld.
- een operatie of een tandheelkundige behandeling zult ondergaan. Uw arts zal beslissen of de ingreep kan worden uitgesteld of dat u moet stoppen met Cablivi vóór uw operatie of tandheelkundige behandeling.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Cablivi wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar en met een lichaamsgewicht van minder dan 40 kg.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Cablivi nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zeg het ook tegen uw arts als u een antistollingsmiddel gebruikt, zoals vitamine K-antagonisten, rivaroxaban of apixaban die bloedstolsels behandelen, of antiplaatjesmiddelen, zoals aspirine, of heparine met een laag moleculair gewicht die bloedstolsels voorkomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger of wilt u zwanger worden? Vertel dat dan uw arts. Het gebruik van Cablivi wordt afgeraden tijdens de zwangerschap.

Zeg het tegen uw arts als u borstvoeding geeft. Uw arts zal u adviseren of u borstvoeding moet stopzetten of geen Cablivi moet gebruiken, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor de baby en de voordelen van Cablivi voor u.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het wordt niet verwacht dat Cablivi de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, beïnvloedt.

Cablivi bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Behandeling met Cablivi moet worden gestart door een arts met ervaring in bloedziekten.

De aanbevolen dosering is

- **eerste dosis**
 - 1 injectieflacon geïnjecteerd in een ader door een zorgprofessional
 - het geneesmiddel wordt toegediend alvorens plasma-uitwisseling wordt gestart.
- **daaropvolgende doses**
 - 1 injectieflacon eenmaal daags als een subcutane injectie (onder de huid van de buik)
 - de subcutane injectie wordt na elke dagelijkse plasma-uitwisseling gegeven
 - nadat de dagelijkse plasma-uitwisseling is voltooid, wordt uw behandeling met Cablivi ten minste 30 dagen voortgezet met injectie van 1 injectieflacon per dag
 - uw arts kan u vragen om de dagelijkse behandeling voort te zetten tot de onderliggende tekenen van uw ziekte zijn verdwenen.

Uw arts kan beslissen dat u of uw verzorger Cablivi kan injecteren. In dat geval zal uw arts of zorgverlener u of uw verzorger trainen in het gebruik van Cablivi.

Gebruiksaanwijzing

De eerste injectie van Cablivi in uw ader moet door een zorgverlener worden gegeven. Instructies voor zorgverleners over hoe Cablivi in uw ader moet worden geïnjecteerd, vindt u aan het einde van de bijsluiters.

Voor elke injectie gebruikt u een nieuwe kitverpakking om de oplossing voor injectie voor te bereiden. Probeer niet om Cablivi te injecteren voordat u van een zorgverlener heeft geleerd hoe u dit moet doen. Gebruik de kit nooit voor een andere injectie.

Stap 1 - Reinigen

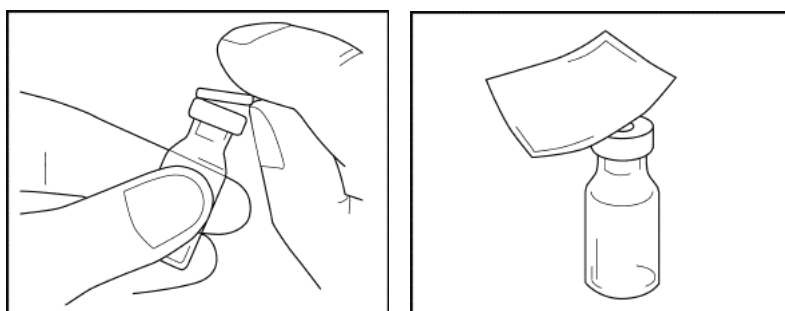
- Was uw handen grondig met zeep en water.
- Maak een plat oppervlak schoon om de kitverpakking op te plaatsen.
- Zorg ervoor dat u een afvalcontainer bij de hand heeft.

Stap 2 - Voor het gebruik

- Controleer of de kitverpakking compleet is.
- **Controleer de vervaldatum.** Niet gebruiken als de vervaldatum is verstreken.
- Gebruik de kit niet als de verpakking of de items erin op enige wijze zijn beschadigd.
- Leg alle componenten van de kit op het schone platte oppervlak.
- Als de kit niet op kamertemperatuur werd bewaard, laat de injectieflacon en de injectiespuit dan op kamertemperatuur komen (15 °C–25 °C) door ze een paar minuten op kamertemperatuur te laten staan. Verwarm ze niet op een andere manier.

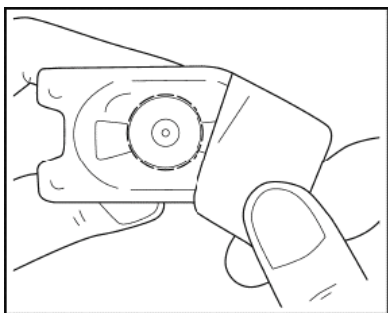
Stap 3 - De rubberen stop desinfecteren

- Verwijder de plastic flip-offdop van de injectieflacon. Gebruik de flacon niet als de groene plastic dop ontbreekt.
- Reinig de blootgestelde rubberen stop met behulp van een van de meegeleverde alcoholdoekjes en laat deze een paar seconden drogen.
- Raak na het reinigen de rubberen stop niet aan en laat deze geen enkel oppervlak raken.

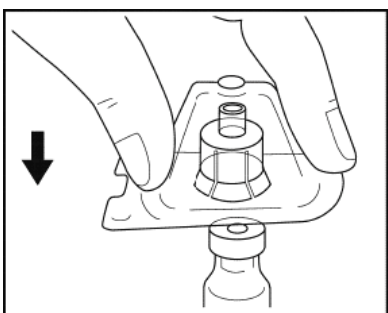


Stap 4 - De adapter bevestigen

- Neem de verpakte flaconadapter en verwijder de papieren afdekking. Laat de adapter in de geopende plastic verpakking. Raak de adapter zelf niet aan.

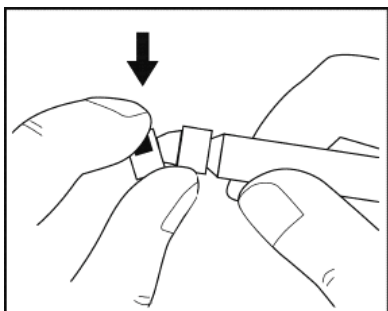


- Plaats de adapter over de injectieflacon terwijl u de adapter in de plastic verpakking laat.
- Druk stevig naar beneden tot de adapter op zijn plaats klikt, met de adapterpen door de stop van de injectieflacon. Laat de adapter aan de flacon zitten, **nog steeds in de buitenverpakking**.



Stap 5 - De spuit voorbereiden

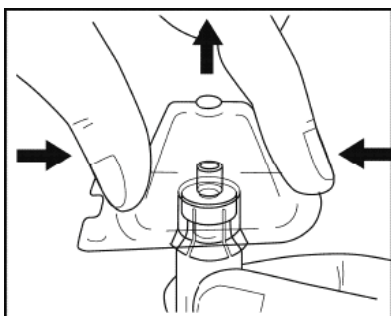
- Houd de spuit in uw hand en breek de witte dop af met uw andere hand.
- Niet gebruiken als het witte dopje op de spuit ontbreekt, los is of beschadigd is.



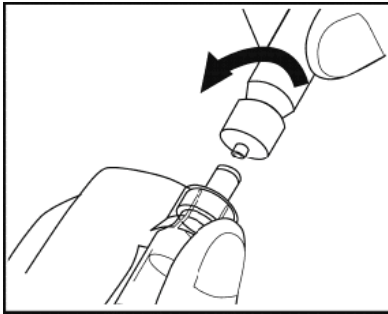
- **Raak de tip van de spuit niet aan** en laat deze niet in contact komen met een oppervlak.
- Leg de spuit op het schone platte oppervlak.

Stap 6 - De spuit aansluiten op de adapter en injectieflacon

- Pak de injectieflacon met de aangesloten adapter.
- Verwijder de plastic verpakking van de adapter door de injectieflacon met één hand vast te houden, op de zijkanten van de verpakking van de adapter te duwen met uw andere hand en vervolgens de verpakking omhoog te trekken. Zorg ervoor dat de adapter niet losraakt van de injectieflacon.

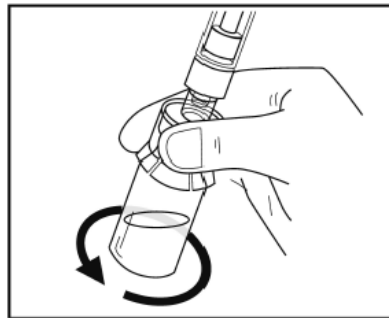
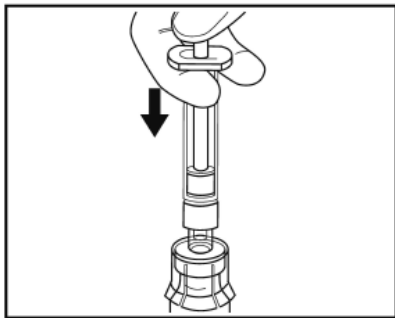


- Houd de adapter met de bevestigde injectieflacon met één hand vast. Plaats de tip van de injectiespuit op het connectorgedeelte van de flaconadapter.
- Vergrendel de injectiespuit voorzichtig op de injectieflacon door deze met de klok mee te draaien totdat u weerstand voelt.



Stap 7 - De oplossing bereiden

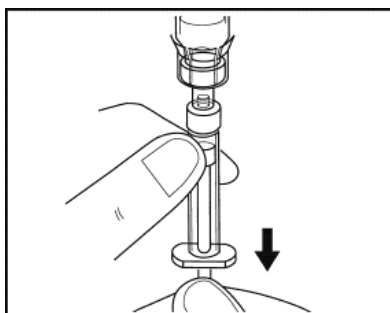
- Houd de injectieflacon verticaal op het oppervlak met de spuit naar beneden gericht.
- Duw de zuiger van de injectiespuit langzaam in tot de injectiespuit leeg is. Verwijder de injectiespuit niet van de flacon.
- Terwijl de injectiespuit nog steeds aan de flaconadapter is bevestigd, zwenkt u de injectieflacon met de aangesloten spuit zachtjes totdat het poeder is opgelost. Vermijd schuimvorming. **De injectieflacon niet schudden.**



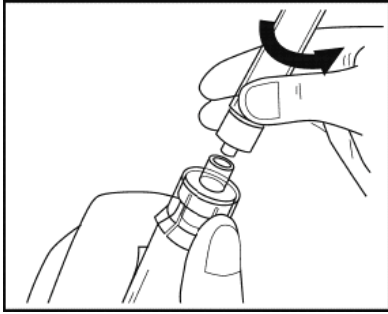
- Laat de injectieflacon met de aangesloten injectiespuit **5 minuten** lang op kamertemperatuur op het oppervlak staan tot de oplossing geheel opgelost is. De zuiger kan uit zich zelf weer omhoog gaan - dit is normaal.
- Ga na deze 5 minuten onmiddellijk naar stap 8.

Stap 8 - De oplossing optrekken

- **Controleer de oplossing** op deeltjes. Alle poeder moet zijn opgelost en de oplossing moet helder zijn.
- Duw de zuiger van de spuit langzaam helemaal in.
- Draai het geheel - injectieflacon, adapter en spuit - ondersteboven.
- Terwijl u de zuiger verticaal houdt, trekt u er langzaam aan om alle oplossing in de spuit over te brengen. Niet schudden.



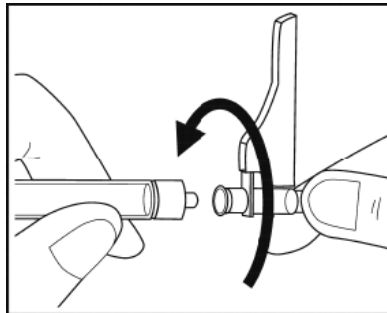
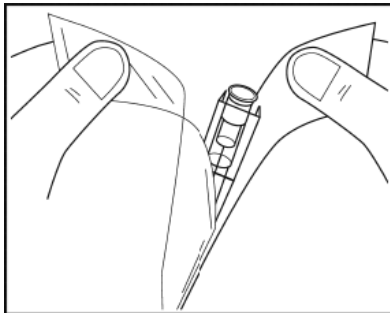
Stap 9 - De injectiespuit gereedmaken voor de toediening



- Draai het geheel - injectieflacon, adapter en spuit - weer om (met de injectiespuit bovenaan). Maak de gevulde injectiespuit los van de adapter door de adapter in één hand te houden en de injectiespuit langzaam linksom te draaien.
- Plaats de injectieflacon en de aangesloten adapter in de meegeleverde afvalcontainer.
- **Raak de tip van de spuit niet aan** en laat deze niet in contact komen met het oppervlak. Leg de spuit op het schone platte oppervlak.
- Ga naar stap 10 om caplacizumab onder de huid van de buik te injecteren. Instructies voor zorgverleners over hoe Cablivi in uw ader moet worden geïnjecteerd, vindt u aan het einde van de bijsluiter.

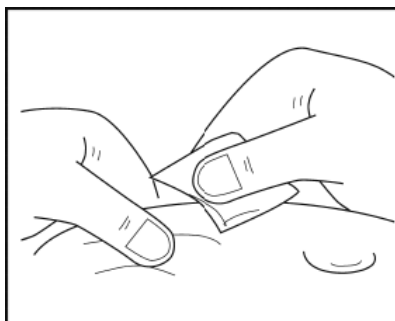
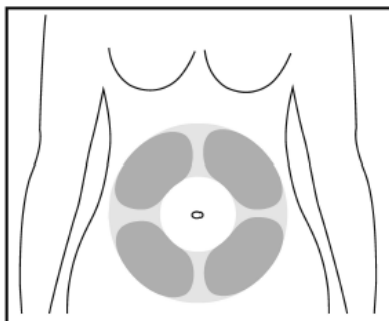
Stap 10 - De naald bevestigen

- Haal de naald uit de verpakking door de papieren afdekking van de naaldverpakking te scheuren en de naald met beschermkap eruit te nemen.



- Bevestig de naald, zonder de naaldkap te verwijderen, aan de injectiespuit door met de klok mee te draaien totdat u weerstand voelt.
- Trek het veiligheidskapje van de naald terug.
- **Controleer de inhoud van de injectiespuit.** Gebruik het geneesmiddel niet als u troebelheid, klonters of iets anders ziet dat er abnormaal uitziet. Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als dit gebeurt.

Stap 11 - De injectieplaats voorbereiden voor injectie onder de huid

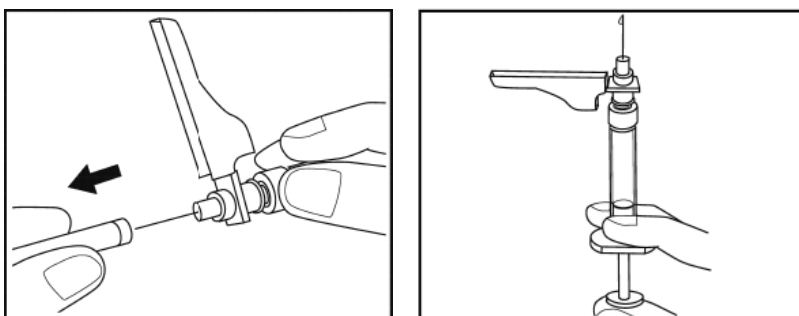


- Kies een geschikte plaats ('injectieplaats') op uw buik voor injectie onder uw huid. Vermijd het gebied rond de navel. Kies een andere injectieplaats dan degene die u de vorige dag gebruikte om de huid te helpen herstellen na de injectie.

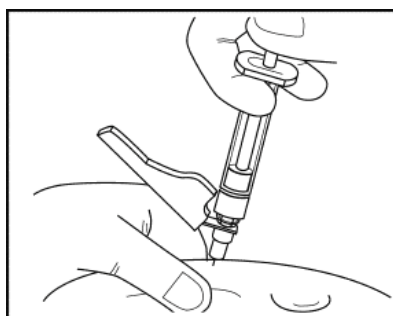
- Gebruik het tweede alcoholdoekje om de injectieplaats die u heeft gekozen, te reinigen.

Stap 12 - Toedienen

- Verwijder de naaldbeschermer voorzichtig van de naald en gooi hem weg. Zorg ervoor dat de naald voor de injectie niets aanraakt.
- Houd de spuit op ooghoogte met de naald naar boven gericht.
- Verwijder eventuele luchtbelllen door met uw vinger op de zijkant van de spuit te tikken om de luchtbelllen naar de tip te laten stijgen. Duw vervolgens langzaam tegen de zuiger tot er een kleine hoeveelheid vloeistof uit de naald komt.
- Knijp voorzichtig de gereinigde huid tussen duim en wijsvinger om een plooi te maken.



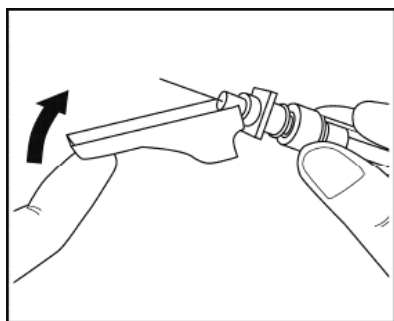
- Houd deze huidplooi vast tijdens de hele injectie.
- Steek de volledige lengte van de naald in de huidplooi onder een hoek zoals getoond in de afbeelding.
- Duw de zuiger zover mogelijk in.



- Trek de naald eruit onder dezelfde hoek als u hem heeft ingebracht. Wrijf niet over de injectieplaats.

Stap 13 - Na het toedienen

- Doe onmiddellijk na de injectie de naaldbeschermer over de naald totdat deze op zijn plaats klikt.



- Doe de injectiespuit met de naald in een wegwerpcontainer.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Een overdosis is onwaarschijnlijk, omdat één injectieflacon slechts een enkele dosis bevat. Vertel het uw arts als u denkt dat u een overdosis heeft gehad.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een dosis mist, moet u deze alsnog nemen als het binnen 12 uur na de geplande tijd is. Als er meer dan 12 uur zijn verstreken sinds de dosis moet zijn toegediend, gebruik dan de gemiste dosis niet, maar injecteer de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Om het meeste profijt te hebben van uw behandeling, is het belangrijk om Cablivi te gebruiken zoals voorgeschreven en zolang als uw arts zegt dat u het moet gebruiken. Raadpleeg uw arts voordat u met de behandeling stopt, want als u te vroeg stopt, kan uw aandoening terugkeren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als zich enige van de volgende ernstige bijwerkingen voordoen.

Lange of overmatige bloeding.

Uw arts kan besluiten om u onder nauwlettende observatie te houden of uw behandeling te veranderen.

Bijwerkingen in een klinisch onderzoek werden gemeld met deze frequenties:

Zeer vaak, komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- bloedend tandvlees
- koorts
- moeheid
- hoofdpijn
- bloedneuzen
- netelroos

Vaak, komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- bloeden uit het oog
- bloed braken
- bloed in de ontlasting
- zwarte, teerachtige ontlasting
- bloeding uit de maag
- bloedende aambeien
- rectaal bloeden
- reacties op de plaats van injectie: uitslag, jeuk en bloeden
- bloeden in de hersenen zoals blijkt uit ernstige hoofdpijn die snel begint, braken, verminderd bewustzijnsniveau, koorts, soms toevallen en nekstijfheid of nekpijn
- spierpijn
- beroerte
- bloed in urine
- overmatig bloeden bij de menstruatie
- vaginaal bloeden
- ophoesten van bloed
- kortademigheid

- kneuzing

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Cablivi kan worden bewaard bij een temperatuur beneden 25 °C gedurende een enkele periode van maximaal 2 maanden, maar niet tot na de vervaldatum. Leg Cablivi niet terug in gekoelde opslag na opslag bij kamertemperatuur. Nooit blootstellen aan temperaturen hoger dan 30 °C.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u voor het toedienen merkt dat deze deeltjes bevat of verkleurd is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- **injectieflacon met poeder**
 - De werkzame stof in dit middel is caplacizumab.
Elke injectieflacon bevat 10 mg caplacizumab.
 - De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, watervrij citroenzuur, trinatriumcitraatdihydraat (zie rubriek 2 “Cablivi bevat natrium”) en polysorbaat 80.
- **voorgevulde spuit**
De voorgevulde injectiespuit bevat 1 ml water voor injecties.

Hoe ziet Cablivi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Cablivi wordt geleverd als:

- een wit poeder voor oplossing voor injectie in een glazen injectieflacon, en
- water voor injecties in een voorgevulde spuit om het poeder op te lossen

Na het oplossen van het poeder in het oplosmiddel is de oplossing helder, kleurloos of licht geelachtig.

Cablivi is beschikbaar in

- enkelvoudige verpakkingen van 1 injectieflacon met caplacizumab poeder, 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel, 1 flaconadapter, 1 naald en 2 alcoholdoekjes
Enkelvoudige verpakkingen van 1 injectieflacon met caplacizumab poeder, 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel, 1 flaconadapter, 1 naald (30 gauge) en 2 alcoholdoekjes

- Meervoudige verpakkingen van 7 enkelvoudige verpakkingen
- Multi-dosis verpakkingen van 7 injectieflacons met caplacizumab poeder, 7 voorgevulde spuiten met oplosmiddel, 7 flaconadapters, 7 naalden en 14 alcoholdoekjes

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
België

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

sanofi-aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu/>

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

De intraveneuze bolusinjectie van Cablivi die bij aanvang van de behandeling wordt gegeven, moet worden toegediend door een zorgverlener. Het bereiden van een dosis Cablivi voor intraveneuze injectie moet op dezelfde manier worden gedaan als voor een subcutane injectie (zie Gebruiksaanwijzing, stap 1 tot 9, in rubriek 3).

Cablivi kan intraveneus worden toegediend door de bereide injectiespuit aan te sluiten op de standaard Luerlocks van intraveneuze lijnen of met een geschikte naald. De lijn kan worden gespoeld met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.