

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cablivi 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka z proszkiem zawiera 10 mg kaplacyzumabu\*.

Każda ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem zawiera 1 ml wody do wstrzykiwań.

\* Kaplacyzumab jest humanizowanym, biwalentnym nanociałem wytwarzanym przez *Escherichia coli* przy użyciu technologii rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały liofilizowany proszek.

Rozpuszczalnik jest przejrzystym, bezbarwnym płynem.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Cablivi jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych podczas epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) w połączeniu z wymianą osocza i immunosupresją.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Cablivi powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu chorych na mikroangiopatie zakrzepowe.

#### Dawkowanie

##### Pierwsza dawka

Wstrzyknięcie dożylnie kaplacyzumabu w dawce 10 mg przed wymianą osocza.

##### Kolejne dawki

Codziennie podskórne wstrzyknięcia kaplacyzumabu w dawce 10 mg po każdej wymianie osocza, przez okres leczenia polegającego na codziennej wymianie osocza, a następnie codzienne wstrzyknięcia podskórne kaplacyzumabu w dawce 10 mg przez 30 dni po zaprzestaniu leczenia polegającego na codziennej wymianie osocza.

Jeżeli na koniec tego okresu stwierdzi się objawy utrzymującej się choroby immunologicznej, zalecane jest zoptymalizowanie leczenia immunosupresyjnego i kontynuowanie codziennych

wstrzyknięć kaplacyzumabu w dawce 10 mg do czasu ustąpienia objawów podstawowej choroby immunologicznej (np. trwałej normalizacji poziomu aktywności ADAMTS13).

W programie badań klinicznych kaplacyzumab podawany był raz na dobę przez okres do 65 dni. Brak dostępnych danych dotyczących ponownego leczenia kaplacyzumabem.

#### Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Cablivi, należy ją podać w ciągu 12 godzin. Jeżeli upłynęło więcej niż 12 godzin, NIE należy podawać pominiętej dawki, a kolejną dawkę podać zgodnie z dotychczasowym schematem dawkowania.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Szczególne zalecenia dla pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, patrz punkt 4.4.

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Doświadczenia w stosowaniu kaplacyzumabu u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone, jednakże nie ma danych wskazujących na konieczność dostosowania dawki lub podjęcia specjalnych środków ostrożności w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

##### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kaplacyzumabu u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych.

#### Sposób podawania

Pierwszą dawkę produktu leczniczego Cablivi należy podać we wstrzyknięciu dożylnym. Kolejne dawki należy podawać we wstrzyknięciach podskórnych do powłok jamy brzusznej.

Należy unikać wstrzyknięć w okolicy pępka i nie należy podawać kolejnych wstrzyknięć w tym samym kwadrancie brzucha.

Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie wykonywania wstrzyknięć podskórnych pacjenci lub ich opiekunowie mogą sami wstrzykiwać produkt leczniczy.

Instrukcja dotycząca sporządzenia roztworu produktu leczniczego Cablivi przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Krwawienie

##### Aktywne, istotne klinicznie krwawienie

W przypadku wystąpienia aktywnego, istotnego klinicznie krwawienia należy przerwać leczenie produktem leczniczym Cablivi. W razie potrzeby można rozważyć zastosowanie koncentratu czynnika von Willebranda (vWF) w celu przywrócenia hemostazy. Stosowanie produktu leczniczego Cablivi

można wznowić wyłącznie po konsultacji z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu mikroangiopatii zakrzepowych.

#### Zwiększone ryzyko krwawienia

*W przypadku jednoczesnego stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych lub heparyny w wysokiej dawce*

Z uwagi na potencjalnie zwiększone ryzyko krwawienia, włączenie lub kontynuowanie leczenia z zastosowaniem doustnych leków przeciwzakrzepowych lub heparyny w wysokiej dawce wymaga oceny stosunku korzyści do ryzyka i uważnego monitorowania klinicznego.

*W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwplatek i (lub) heparyny drobnocząsteczkowej (low molecular weight heparin, LMWH)*

Podczas badań klinicznych nie obserwowano wzrostu ryzyka krwawienia, jednakże jednoczesne stosowanie leków przeciwplatek i (lub) LMWH wymaga oceny stosunku korzyści do ryzyka i uważnego monitorowania klinicznego.

*W przypadku pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi (koagulopatiami)*

Z uwagi na potencjalnie zwiększone ryzyko krwawienia, stosowanie produktu leczniczego Cablivi u pacjentów z podstawowymi koagulopatiami (takimi jak hemofilia lub inne niedobory czynników krzepnięcia) wymaga uważnego monitorowania klinicznego.

*W przypadku pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym*

Pacjentom, u których planuje się wykonanie zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego należy poradzić, aby poinformowali lekarza lub lekarza dentystę o przyjmowaniu produktu leczniczego Cablivi, wówczas leczenie należy przerwać co najmniej 7 dni przed planowanym zabiegiem. Pacjent powinien również powiadomić lekarza nadzorującego leczenie produktem leczniczym Cablivi o planowanym zabiegu.

W przypadku nagłej operacji należy rozważyć zastosowanie koncentratu czynnika von Willebranda w celu przywrócenia hemostazy.

#### Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących stosowania kaplacyzumabu u pacjentów z przewlekłą lub ostrą niewydolnością wątroby o ciężkim nasileniu. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania kaplacyzumabu w tej grupie pacjentów. W tym przypadku stosowanie produktu leczniczego Cablivi wymaga oceny stosunku korzyści do ryzyka i uważnego monitorowania klinicznego.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań interakcji oceniających stosowanie kaplacyzumabu z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (np. antagonistami witaminy K, bezpośrednimi lekami przeciwzakrzepowymi doustnymi (DOAC), takimi jak inhibitory trombiny lub czynnika Xa) lub heparyną w wysokich dawkach (patrz punkt 4.4 *W przypadku jednoczesnego stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych lub heparyny w wysokiej dawce*).

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania kaplacyzumabu u kobiet w ciąży. Badania na świnkach morskich nie wykazały wpływu kaplacyzumabu na samice ani płody (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Cablivi w czasie ciąży.

### Karmienie piersią

Brak danych dotyczących stosowania kaplacyzumabu u kobiet karmiących piersią. Nie wiadomo, czy kaplacyzumab przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy wstrzymać się z zastosowaniem/przerwać terapię, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

### Płodność

Wpływ kaplacyzumabu na płodność u ludzi jest nieznany. W badaniach toksyczności na zwierzętach nie obserwowano wpływu kaplacyzumabu na parametry płodności u samców i samic (patrz punkt 5.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Cablivi nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi podczas badań klinicznych były: krwawienie z nosa, ból głowy i krwawienie z dziąseł. Najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym było krwawienie z nosa.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej wymieniono działania niepożądane oraz częstości występowania według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Częstość występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Udar mózgu
Zaburzenia oka		Krwotok do oka*
Zaburzenia naczyniowe		Krwiak*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa*	Duszność, krwiotłucie*
Zaburzenia żołądka i jelit	Krwawienie z dziąseł*	Krwiste wymioty*, obecność krwi w kale, krwiste stolce*, krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego*, krwotok z hemoroidów*, krwotok z odbytnicy*, krwiak w ścianie jamy brzusznej*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Krwiomocz*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Krwotok miesiączkowy*, krwotok z pochwy*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, zmęczenie	Krwotok w miejscu wstrzyknięcia*, świąd w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Krwotok podpajęczynówkowy*

\*Epizody krwawienia: patrz poniżej

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Krwawienie

Podczas badań klinicznych epizody krwawienia występowały w różnych układach organizmu, niezależnie od czasu trwania leczenia. W niektórych przypadkach epizody te były poważne i wymagały pomocy medycznej, jednakże większość z nich ustępowała samoistnie i całkowicie. W przypadku istotnego klinicznie krwawienia należy rozważyć podjęcie czynności podanych w punktach 4.4 i 4.9.

##### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## 4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania, na podstawie działania farmakologicznego kaplacyzumabu, może dojść do zwiększenia ryzyka krwawienia. Zaleca się uważne monitorowanie objawów podmiotowych i przedmiotowych krwawienia. (Patrz punkt 4.4).

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwzakrzepowe, kod ACT: B01AX07.

#### Mechanizm działania

Kaplacyzumab jest humanizowaną biwalentną nanocząsteczką zbudowaną z dwóch takich samych, humanizowanych elementów (PMP12A2hum1), genetycznie związanych łącznikiem 3-alanina wiążącą się z domeną A1 czynnika von Willebranda i hamującą interakcję pomiędzy tym czynnikiem a płytkami krwi. W ten sposób kaplacyzumab uniemożliwia charakterystyczną w aTTP adhezję płytek krwi pobudzaną przez ultra wielki czynnik von Willebranda. Ponadto wpływa on na dostępność czynnika von Willebranda wywołując przemijające obniżenie całkowitego poziomu antygeny czynnika von Willebranda oraz towarzyszące obniżenie poziomu czynnika VIII:C podczas leczenia.

#### Działanie farmakodynamiczne

##### Hamowanie cząsteczki docelowej

Efekt farmakologiczny kaplacyzumabu polegający na ukierunkowanym hamowaniu czynnika von Willebranda oceniono przy użyciu dwóch biomarkerów aktywności czynnika von Willebranda: agregacja płytek krwi indukowana rystocetyną (ristocetin-induced platelet aggregation, RIPA) i kofaktora rystocetyny (ristocetin cofactor, RICO). Na pełne zahamowanie agregacji płytek krwi pobudzanej przez czynnik von Willebranda kaplacyzumabem wskazuje obniżenie poziomu RIPA i RICO poniżej, odpowiednio 10% i 20%. We wszystkich badaniach klinicznych oceniających kaplacyzumab wykazano szybki spadek poziomu RIPA i (lub) RICO po rozpoczęciu leczenia i powrót do stanu wyjściowego w ciągu 7 dni po przerwaniu leczenia. Dawka podskórna 10 mg u chorych na aTTP wywołała pełne zahamowanie agregacji płytek krwi pobudzanej przez czynnik von Willebranda, co potwierdził poziom RICO < 20% utrzymujący się przez cały okres leczenia.

##### Dostępność cząsteczki docelowej

Efekt farmakologiczny kaplacyzumabu polegający na rozmięczeniu docelowym oceniono przy użyciu antygeny czynnika von Willebranda i aktywności powodującej krzepnięcie krwi czynnika VIII (czynnik VIII:C) jako biomarkerów. W badaniach klinicznych podczas wielokrotnego podawania kaplacyzumabu obserwowano obniżenie poziomu antygeny czynnika von Willebranda o 30-50%, które uzyskiwano po maksymalnie 1-2 dniach leczenia. Ponieważ czynnik von Willebranda działa jako nośnik czynnika VIII, obniżenie poziomu antygeny czynnika von Willebranda spowodowało podobne zmniejszenie poziomu aktywności czynnika VIII:C. Obniżenie poziomu antygeny czynnika von Willebranda i aktywności czynnika VIII:C były przemijające i po odstawieniu leczenia następował powrót do stanu wyjściowego.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kaplacyzumabu u osób dorosłych podczas epizodu aTTP ustalono w 2 randomizowanych badaniach z grupą kontrolną: badaniu fazy III ALX0681-C301 „HERCULES” i badaniu fazy II ALX-0681-2.1/10 „TITAN”.

## Skuteczność

### *Badanie ALX0681-C301*

Podczas tego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, pacjentom z epizodem aTTP przydzielonym losowo w stosunku 1:1 podawano kaplacyzumab lub placebo jako dodatek do codziennej wymiany osocza i leczenia immunosupresyjnego. W ramach badania pacjentom podawano jedno wstrzyknięcie dożylnie w bolusie 10 mg kaplacyzumabu lub placebo przed pierwszą wymianą osocza. Następnie podawano codzienne wstrzyknięcia podskórne 10 mg kaplacyzumabu lub placebo każdorazowo po zakończeniu wymiany osocza przez okres stosowania codziennej wymiany osocza oraz przez kolejnych 30 dni. Jeżeli na koniec okresu leczenia występowały objawy utrzymującej się aktywności choroby (wskazujące na bliskie ryzyko nawrotu), leczenie można było przedłużać co tydzień do maksymalnie 4 tygodni, z jednoczesną optymalizacją leczenia immunosupresyjnego. Jeżeli do nawrotu doszło podczas leczenia badanym produktem leczniczym, pacjenci byli przenoszeni do grupy badań otwartych leczenia kaplacyzumabem. Byli ponownie leczeni przez okres wymiany osocza i kolejnych 30 dni. Jeżeli na koniec okresu leczenia występowały objawy utrzymującej się aktywności choroby, leczenie kaplacyzumabem w badaniu otwartym można było przedłużać co tydzień do maksymalnie 4 tygodni z jednoczesną optymalizacją leczenia immunosupresyjnego. Pacjenci byli objęci obserwacją przez 1 miesiąc po przerwaniu leczenia. W przypadku nawrotu w okresie obserwacji (czyli po odstawieniu wszystkich badanych leków), nie włączano ponownie badanego leku, a wdrażano leczenie standardowe.

Podczas tego badania przydzielono losowo 145 pacjentów z epizodem aTTP (72 do grupy leczenia kaplacyzumabem i 73 do grupy placebo). Pacjenci byli w wieku od 18 do 79 lat, średnio 46 lat. U połowy pacjentów był to pierwszy epizod aTTP. Wyjściowe cechy choroby były typowe dla aTTP.

Mediana czasu trwania leczenia kaplacyzumabem w okresie badań metodą podwójnie ślepej próby wynosiła 35 dni.

Leczenie kaplacyzumabem doprowadziło do statystycznie istotnego skrócenia czasu odpowiedzi płytkowej ( $p < 0,01$ ). U pacjentów leczonych kaplacyzumabem prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w zakresie liczby płytek krwi było 1,55-krotnie wyższe w każdym ocenianym punkcie czasowym w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo.

Leczenie kaplacyzumabem doprowadziło do zmniejszenia o 74% złożonego punktu końcowego odsetka pacjentów, u których w wyniku aTTP doszło do zgonu (0/72; placebo 3/73), zaostrzenia aTTP (3/72; placebo 28/73) lub co najmniej jednego ciężkiego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego podczas leczenia badanym produktem leczniczym (6/72; placebo 6/73) ( $p < 0,0001$ ). Podczas leczenia badanym produktem leczniczym w grupie przyjmującej kaplacyzumab nie wystąpił żaden zgon, natomiast w grupie placebo zmarło 3 pacjentów.

Odsetek pacjentów z nawrotem aTTP (zaostrzeniem lub nawrotem) w całym okresie badania (łącznie z 28-dniowym okresem obserwacji kontrolnej po przerwaniu leczenia badanym lekiem) był o 67% niższy w grupie kaplacyzumabu (9/72; nawrót 6/72) niż w grupie placebo (28/73; nawrót 0/73) ( $p < 0,001$ ).

Żaden z pacjentów leczonych kaplacyzumabem (0/72) nie wykazał oporności na leczenie (zdefiniowanej jako brak podwojenia liczby płytek krwi po 4 dniach standardowego leczenia i zwiększenia aktywności LDH) w porównaniu z trzema pacjentami otrzymującymi placebo (3/73).

Leczenie kaplacyzumabem skróciło średnią liczbę dni wymiany osocza, objętość używanego osocza, średnią długość pobytu na oddziale intensywnej opieki oraz średni czas hospitalizacji w okresie leczenia badanym produktem leczniczym.



		<b>Placebo</b>	<b>Kaplacyzumab</b>
Liczba dni wymiany osocza (w dniach)	N Średnia (SE)	73 9,4 (0,81)	71 5,8 (0,51)
Całkowita objętość zużytego osocza (w litrach)	N Średnia (SE)	73 35,93 (4,17)	71 21,33 (1,62)
Czas hospitalizacji (w dniach)	N Średnia (SE)	73 14,4 (1,22)	71 9,9 (0,70)
Długość pobytu na oddziale intensywnej opieki (w dniach)	N Średnia (SE)	27 9,7 (2,12)	28 3,4 (0,40)

N: liczba pacjentów poddanych badaniu; SE: błąd standardowy dla średniej; oddział intensywnej opieki;

### Immunogenność

Podczas badań klinicznych u niemal 9% pacjentów wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe (anti-drug antibodies, ADA) jako rezultat leczenia. Nie obserwowano wpływu tej odpowiedzi polegającej na wytworzeniu przeciwciał ADA na skuteczność kliniczną ani występowanie poważnych zdarzeń niepożądanych.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań kaplacyzumabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z epizodem aTTP (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetykę kaplacyzumabu badano u zdrowych osób po podaniu pojedynczej dawki w infuzji dożylniej oraz po jednorazowym i wielokrotnych wstrzyknięciach podskórnych. Farmakokinetykę u pacjentów z epizodem aTTP oceniano po podaniu pojedynczego wstrzyknięcia dożylnego i wielokrotnych wstrzyknięć podskórnych.

Farmakokinetyka kaplacyzumabu wydaje się nieproporcjonalna do dawki, zależy od dostępności cząsteczki docelowej. U zdrowych ochotników, którym podawano 10 mg kaplacyzumabu podskórnie raz na dobę, maksymalne stężenie obserwowano po 6-7 godzinach po podaniu. Stan równowagi został osiągnięty po pierwszym podaniu, przy minimalnej akumulacji.

### Wchłanianie

Po podaniu podskórnym, kaplacyzumab wchłania się szybko i prawie całkowicie do krążenia systemowego (szacunkowe  $F > 0,901$ ).

### Dystrybucja

Po wchłonięciu, kaplacyzumab wiąże się z cząsteczką docelową i rozmieszcza w dobrze ukrwionych narządach. U pacjentów z epizodem aTTP centralną objętość dystrybucji oszacowano jako 6,33 l.

### Metabolizm i eliminacja

Farmakokinetyka kaplacyzumabu zależy od ekspresji cząsteczki docelowej, czynnika von Willebranda. Przy wyższych poziomach antygeny czynnika von Willebranda, tak jak ma to miejsce u pacjentów z aTTP, dochodzi do zwiększenia frakcji kompleksu lek-cząsteczka docelowa pozostającej w krwiobiegu. Okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) kaplacyzumabu jest więc zależny od stężenia i poziomu cząsteczki docelowej. Przyjmuje się, że kaplacyzumab związany z cząsteczką docelową jest katabolizowany w obrębie wątroby, natomiast niezwiązany kaplacyzumab jest wydalany przez nerki.

### Charakterystyka w określonych grupach pacjentów

Farmakokinetykę kaplacyzumabu opisano w oparciu o analizę farmakokinetyki w populacjach, przeprowadzonych na zbiorze danych farmakokinetycznych. W modelu uwzględniono masę ciała w sposób allometryczny. Badano różnice pomiędzy różnymi subpopulacjami. W badanych populacjach płeć, wiek, grupa krwi ani rasa nie miały wpływu na farmakokinetykę kaplacyzumabu.

### Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono formalnego badania oceniającego wpływ zaburzeń czynności wątroby lub nerek na farmakokinetykę kaplacyzumabu. W populacyjnym modelu PK/PD czynność nerek (klirens kreatyniny, CRCL) miała statystycznie istotny wpływ prowadzący do ograniczonego zwiększenia przewidywanej ekspozycji (AUC<sub>ss</sub>) w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z epizodem aTTP u osób z zaburzeniami czynności nerek nie wykazano dodatkowego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Zgodnie z mechanizmem działania, badania toksykologiczne kaplacyzumabu wykazały zwiększoną skłonność do krwawienia u świnek morskich (krwotoczna tkanka podskórna w miejscach wstrzyknięć) i małp Cynomolgus (krwotoczna tkanka podskórna w miejscach wstrzyknięć, krwawienie z nosa, nasilone krwawienie miesiączkowe, krwiak w miejscach przytrzymywania zwierząt lub zabiegów eksperymentalnych, przedłużone krwawienie w miejscach wstrzyknięć). Ponadto odnotowano wynikające z działania farmakologicznego obniżenie poziomu antygenu czynnika von Willebranda i w wyniku tego czynnika VIII:C u małp Cynomolgus i w mniejszym stopniu w odniesieniu do czynnika VIII:C u świnek morskich.

W przeprowadzonym na świnkach morskich badaniu oceniającym rozwój zarodka i płodu nie stwierdzono objawów toksyczności. W kontrolnym badaniu toksykokinetycznym na ciężarnych świnkach morskich oceniano ekspozycję na kaplacyzumab samic i płodów. Wyniki wskazały na narażenie samic i w mniejszym stopniu płodów, bez wpływu na rozwój płodu. Narażenie płodu na kaplacyzumab u naczelnych i ludzi pozostaje niepewne, ponieważ uważa się, że białka pozbawione fragmentu Fc na przenikają swobodnie przez barierę łożyskową.

Nie przeprowadzono badań oceniających potencjał mutagenny kaplacyzumabu, ponieważ takie badania nie dotyczą leków biologicznych. Na podstawie oceny ryzyka wpływu rakotwórczego uznano, że nie ma konieczności poświęcania temu badań.

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach oceniających wpływ kaplacyzumabu na płodność samców i samic. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, przeprowadzonych na małpach Cynomolgus, nie obserwowano wpływu kaplacyzumabu na parametry płodności u samców (wielkość jąder, funkcje nasienia, analiza histopatologiczna jąder i najądrzy) i samic (analiza histopatologiczna narządów rozrodczych, okresowe badanie cytologiczne pochwy).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Proszek

Sacharoza

Kwas cytrynowy bezwodny

Dwuwodny cytrynian trójsodowy

Polisorbat 80

#### Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego Cablivi z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

### 6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka  
4 lata

Sporządzony roztwór

Wykazano trwałość chemiczną i fizyczną przez 4 godziny w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeżeli metoda przygotowania nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikroorganizmami, produkt należy użyć natychmiast.

Jeżeli przygotowany produkt nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Produkt leczniczy Cablivi może być przechowywany w temperaturze nieprzekraczającej 25°C, przez okres maksymalnie 2 miesięcy, z zachowaniem terminu ważności. Po przechowywaniu w temperaturze pokojowej nie wkładać ponownie produktu leczniczego Cablivi do lodówki w celu przechowania.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po sporządzeniu roztworu, patrz punkt 6.3.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

#### Proszek

Fiolka (ze szkła typu I) z korkiem (z kauczuku butylowego), kapslem (aluminiowym) i pokrywką (polipropylenową), zawierająca 10 mg kaplacyzumabu.

#### Rozpuszczalnik

Ampułka-strzykawka (wkład ze szkła typu I zamknięty korkiem z kauczuku bromobutyloвого) zawierająca 1 ml wody do wstrzykiwań.

#### Wielkość opakowania

- Opakowanie pojedyncze zawierające 1 fiolkę z proszkiem, 1 ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem, 1 adapter fiolki, 1 igłę podskórną (30 G) i 2 waciki nasączone alkoholem
- Opakowanie zbiorcze zawierające 7 opakowań pojedynczych
- Opakowanie wielodawkowe zawierające 7 fiolek z proszkiem, 7 ampułko-strzykawek z rozpuszczalnikiem, 7 adapterów fiolek, 7 igieł podskórnych (30 G) i 14 wacików nasączonych alkoholem.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i innych czynności

W celu podania dożylnego i podskórnego należy rozpuścić proszek zawarty w fiołce przy użyciu adaptera fiolki i całego rozpuszczalnika z ampułko-strzykawki. Rozpuszczalnik należy dodawać powoli i delikatnie mieszać, unikając spieniania się roztworu. Pozostawić fiolkę z podłączoną strzykawką w pozycji stojącej przez 5 minut w temperaturze pokojowej.

Przygotowany roztwór jest przejrzysty, bezbarwny lub lekko żółtawy. Należy sprawdzić, czy nie zawiera cząstek stałych. Nie używać roztworu zawierającego cząstki stałe.

Całą objętość przygotowanego roztworu należy przenieść z powrotem do szklanej strzykawki i natychmiast podać całą objętość strzykawki (patrz punkt 6.3).

Produkt leczniczy Cablivi przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Ablynx NV  
Technologiepark 21  
9052 Zwijnaarde  
Belgia

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 sierpnia 2018

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ  
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA  
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Ablynx NV  
Technologiepark 21  
9052 Zwijnaarde  
Belgia

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

### **• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych danych referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 Dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej produktów leczniczych.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i we wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek korzyści do ryzyka, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Cablivi do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym organem krajowym treść i format karty ostrzeżeń dla pacjenta, w tym środki komunikacji, zasady dystrybucji i wszelkie inne aspekty.

Podmiot odpowiedzialny zapewnia, iż w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy Cablivi jest wprowadzony do obrotu, wszyscy pacjenci/opiekunowie, którzy mają stosować ten produkt, otrzymają następującą kartę ostrzeżeń dla pacjenta, zawierającą kluczowy komunikat:

- w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia poważnych epizodów krwawienia, szczególnie w sytuacjach nagłych (np. w wyniku wypadku) należy poinformować lekarzy o medycznej blokadzie czynnika von Willebranda

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**



## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKTUROWE**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Cablivi 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
kaplacyzumab

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda fiolka z proszkiem zawiera 10 mg kaplacyzumabu.  
Każda ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem zawiera 1 ml wody do wstrzykiwań.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sacharoza, kwas cytrynowy bezwodny, dwuwodny cytrynian trójsodowy, polisorbat 80.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zawartość:

- 1 fiolka z proszkiem
- 1 strzykawka z rozpuszczalnikiem
- 1 jałowy adapter fiolki
- 1 jałowa igła
- 2 waciki nasączone alkoholem

Zawartość:

- 7 fiolek z proszkiem
- 7 strzykawek z rozpuszczalnikiem
- 7 jałowych adapterów fiolek
- 7 jałowych igieł
- 14 wacików nasączonych alkoholem

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie dożylnie i podskórne.  
Wyłącznie do jednorazowego użytku.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Produkt leczniczy Cablivi może być przechowywany w temperaturze pokojowej (nieprzekraczającej 25°C) maksymalnie przez okres 2 miesięcy.

Data wyjęcia z lodówki: \_\_\_\_\_

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Ablynx NV  
Technologiepark 21  
9052 Zwijnaarde, Belgia

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Cablivi

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKTUROWE**

**Opakowanie zbiorcze (zawiera Blue Box)**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Cablivi 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
kaplacyzumab

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda fiolka z proszkiem zawiera 10 mg kaplacyzumabu.  
Każda ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem zawiera 1 ml wody do wstrzykiwań.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sacharoza, kwas cytrynowy bezwodny, dwuwodny cytrynian trójsodowy, polisorbat 80.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Opakowanie zbiorcze: 7 opakowań z których każde zawiera pojedynczą dawkę.

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Wyłącznie do jednorazowego użytku.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie dożylnie i podskórne.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Produkt leczniczy Cablivi może być przechowywany w temperaturze pokojowej (nieprzekraczającej 25°C) maksymalnie przez okres 2 miesięcy.

Data wyjęcia z lodówki: \_\_\_\_\_

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Ablynx NV  
Technologiepark 21  
9052 Zwijnaarde  
Belgia

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/18/1305/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Cablivi

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **WEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKTUROWE**

**Opakowanie zbiorcze (bez Blue Box)**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Cablivi 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
kaplacyzumab

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda fiolka z proszkiem zawiera 10 mg kaplacyzumabu.  
Każda ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem zawiera 1 ml wody do wstrzykiwań.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sacharoza, kwas cytrynowy bezwodny, dwuwodny cytrynian trójsodowy, polisorbat 80.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zawartość:

- 1 fiolka z proszkiem
- 1 strzykawka z rozpuszczalnikiem
- 1 jałowy adapter fiolki
- 1 jałowa igła
- 2 waciki nasączone alkoholem

Zawartość opakowania zbiorczego nie może być sprzedawana osobno.

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie dożylnie i podskórne.  
Wyłącznie do jednorazowego użytku.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Produkt leczniczy Cablivi może być przechowywany w temperaturze pokojowej (nieprzekraczającej 25°C) maksymalnie przez okres 2 miesięcy.

Data wyjęcia z lodówki: \_\_\_\_\_

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Ablynx NV  
Technologiepark 21  
9052 Zwijnaarde  
Belgia

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/18/1305/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Rp – Lek wydawany na receptę

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Cablivi

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**



PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(-I) PODANIA**

Cablivi 10 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
kaplacyzumab  
iv. i sc.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**6. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA STRZYKAWKI Z ROZPUSZCZALNIKIEM**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(-I) PODANIA**

Rozpuszczalnik produktu leczniczego Cablivi

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

1 ml wody do wstrzykiwań

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Cablivi 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań kaplacyzumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Cablivi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Cablivi
3. Jak stosować lek Cablivi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Cablivi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Cablivi i w jakim celu się go stosuje

Lek Cablivi zawiera substancję czynną kaplacyzumab. Substancja ta jest stosowana w leczeniu epizodu **nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej** u osób dorosłych. Jest to rzadkie zaburzenie krzepnięcia krwi, w którym dochodzi do wytwarzania zakrzepów krwi w małych naczyniach krwionośnych. Zakrzepy mogą blokować naczynia krwionośne i uszkadzać mózg, serce, nerki oraz inne narządy. Lek Cablivi zapobiega tworzeniu się zakrzepów krwi poprzez hamowanie zlepiania się płytek krwi. W ten sposób lek Cablivi zmniejsza ryzyko kolejnego epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) w niedługim odstępie czasowym po pierwszym epizodzie.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Cablivi

##### Kiedy nie stosować leku Cablivi

- jeśli pacjent ma uczulenie na kaplacyzumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli:

- podczas leczenia wystąpi nadmierne krwawienie. Lekarz może zalecić zaprzestanie leczenia. Lekarz poinformuje, kiedy pacjent będzie mógł ponownie wznowić leczenie.
- pacjent stosuje leki przeciwzakrzepowe, takie jak antagoniści witaminy K, rywaroksaban, apiksaban (w celu leczenia zakrzepów krwi). Lekarz zdecyduje jakie leczenie należy zastosować.

- pacjent przyjmuje leki przeciwplatekcyjne, takie jak aspiryna lub heparyna drobnocząsteczkowa (w celu zapobiegania tworzeniu się zakrzepów krwi). Lekarz zdecyduje jakie leczenie należy zastosować.
- pacjent ma zaburzenia krzepnięcia, takie jak hemofilia. Lekarz zdecyduje jakie leczenie należy zastosować.
- pacjent ma ciężkie zaburzenia czynności wątroby. Lekarz zdecyduje jakie leczenie należy zastosować.
- pacjent ma planowany zabieg chirurgiczny lub stomatologiczny. Lekarz zdecyduje, czy można przełożyć zabieg lub czy należy odstawić lek Cablivi przed zabiegiem chirurgicznym lub stomatologicznym.

### **Dzieci i młodzież**

Nie zaleca się stosowania leku Cablivi u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

### **Lek Cablivi a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ponadto, należy poinformować lekarza o stosowaniu leków przeciwzakrzepowych, takich jak antagoniści witaminy K, rywaroksaban lub apiksaban w celu leczenia zakrzepów krwi lub leków przeciwplatekcyjnych, takich jak aspiryna lub heparyna drobnocząsteczkowa, które zapobiegają tworzeniu się zakrzepów krwi.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeżeli pacjentka jest w ciąży lub planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Nie zaleca się stosowania leku Cablivi w okresie ciąży.

Jeżeli pacjentka karmi piersią, powinna poradzić się lekarza. Lekarz poradzi, czy przerwać karmienie piersią, czy nie stosować leku Cablivi, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści ze stosowania leku Cablivi dla pacjentki.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Lek Cablivi nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **Lek Cablivi zawiera sód**

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak stosować lek Cablivi**

Ten lek należy zawsze stosować dokładnie według zaleceń lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek Cablivi powinien wprowadzić lekarz posiadający doświadczenie w leczeniu chorób krwi.

### **Zalecany sposób leczenia to:**

- **pierwsza dawka:**
  - zawartość 1 fiołki podana dożylnie przez pracownika służby zdrowia,
  - lek zostanie podany przed rozpoczęciem wymiany osocza.
- **kolejne dawki:**
  - zawartość 1 fiołki raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym (pod skórę brzucha),
  - wstrzyknięcie podskórne zostanie podane po każdej codziennej wymianie osocza,
  - po zakończeniu codziennej wymiany osocza, leczenie z zastosowaniem leku Cablivi polegające na wstrzyknięciu zawartości 1 fiołki raz na dobę będzie kontynuowane przez co najmniej 30 dni,

- lekarz może zalecić kontynuowanie codziennego leczenia do czasu ustąpienia objawów choroby.

Lekarz może zdecydować, aby wstrzyknięcia leku Cablivi wykonywał pacjent lub jego opiekun. W takim przypadku, lekarz lub pracownik służby zdrowia nauczy pacjenta lub opiekuna jak podawać lek Cablivi.

### Instrukcja stosowania

Pierwsze, dożylnie wstrzyknięcie leku Cablivi zostanie wykonane przez pracownika służby zdrowia. Instrukcja dla pracowników służby zdrowia dotycząca dożylnego podawania leku Cablivi znajduje się na końcu ulotki.

W przypadku każdego wstrzyknięcia, należy używać nowego zestawu do przygotowania roztworu do wstrzykiwań. Nie wolno próbować wstrzykiwać leku Cablivi, zanim pracownik służby zdrowia nie nauczy, jak należy to robić. Nigdy nie należy używać tego samego zestawu do wykonania kolejnego wstrzyknięcia.

#### Etap 1 - Mycie

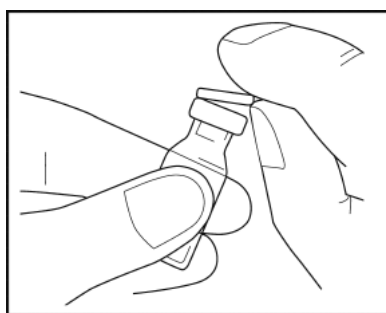
- Dokładnie umyć ręce wodą i mydłem.
- Przygotować czystą, płaską powierzchnię do rozłożenia zestawu.
- Umieścić pojemnik na odpady w bliskiej odległości.

#### Etap 2 - Przez użyciem

- Sprawdzić, czy zestaw jest kompletny.
- **Sprawdzić datę ważności.** Nie stosować po upływie terminu ważności.
- Nie używać zestawu, jeżeli opakowanie lub jego zawartość uległy jakimkolwiek uszkodzeniu.
- Rozłożyć wszystkie elementy zestawu na czystej, płaskiej powierzchni.
- Jeżeli zestaw nie był przechowywany w temperaturze pokojowej, pozostawić fiolkę i strzykawkę na kilka minut w temperaturze pokojowej, aby ich temperatura zrównała się z temperaturą pokojową (15°C – 25°C). Nie grzewać ich w żaden inny sposób.

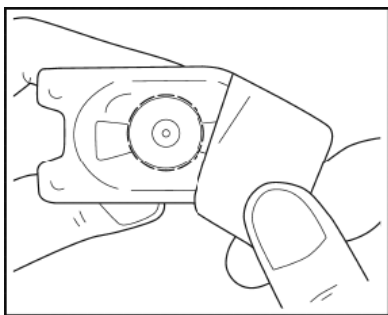
#### Etap 3 - Odkazenie gumowego korka

- Zerwać plastikową nasadkę z fiołki. Nie używać fiołki w przypadku braku zielonej, plastikowej nasadki.
- Oczyszczyć gumowy korek za pomocą jednego z wacików nasączonych alkoholem i pozostawić na kilka sekund do wyschnięcia.
- Po oczyszczeniu nie dotykać gumowego korka i nie pozwolić, aby zetknął się z jakąkolwiek powierzchnią.

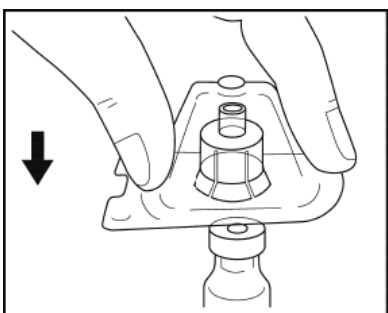


#### Etap 4 - Przyłączenie adaptera

- Usunąć papierową osłonę opakowania adaptera fiołki. Pozostawić adapter w otwartym opakowaniu plastikowym. Nie dotykać samego adaptera.

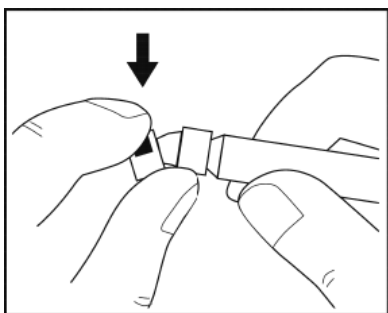


- Umieścić adapter nad fiolką nie zdejmując jego plastikowego opakowania.
- Wcisnąć mocno, aż adapter ulokuje się we właściwym miejscu, a jego kolec przebije cały korek fiolki. Pozostawić adapter połączony z fiolką, **wciąż w jego zewnętrznym opakowaniu**.



#### **Etap 5 - Przygotowanie strzykawki**

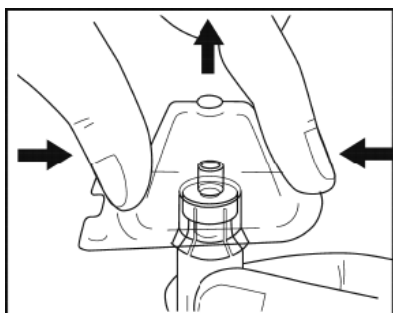
- Trzymając strzykawkę w ręku, drugą ręką oderwać białą nasadkę.
- Nie używać strzykawki w przypadku braku, poluzowania lub uszkodzenia białej nasadki.



- **Nie dotykać** końcówki strzykawki ani nie pozwolić, aby zetknęła się z jakąkolwiek powierzchnią.
- Położyć strzykawkę na czystej, płaskiej powierzchni.

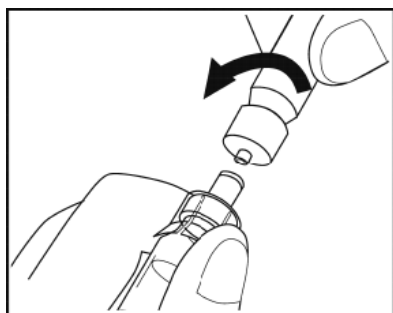
#### **Etap 6 - Przyłączenie strzykawki do adaptera i fiolki**

- Wziąć fiolkę z dołączonym adapterem.
- Zdjąć plastikowe opakowanie z adaptera - trzymając fiolkę w jednej ręce, drugą ręką ścisnąć po bokach opakowanie adaptera i unieść je do góry. Uważać, żeby adapter nie odłączył się od fiolki.



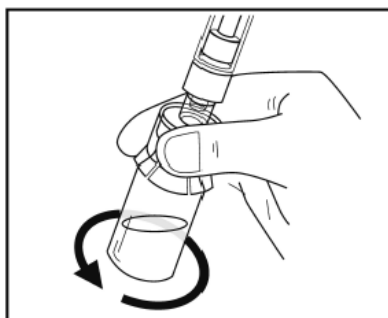
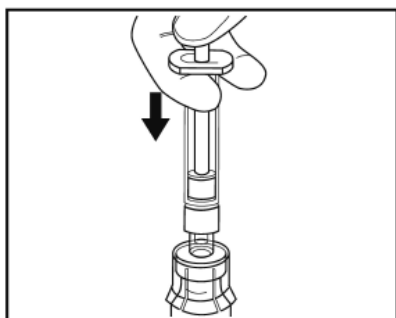


- Trzymać adapter z przyłączoną fiolką w jednej ręce. Umieścić końcówkę strzykawki w łączniku adaptera fiolki.
- Delikatnie zablokować strzykawkę we fiolce przekręcając ją w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara do wycucia oporu.



#### Etap 7 - Przygotowanie roztworu

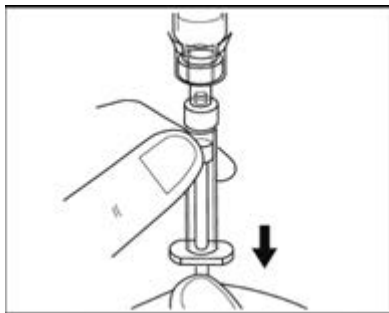
- Przytrzymać fiolkę na powierzchni w pozycji pionowej ze strzykawką skierowaną do dołu.
- Powoli wciskać tłok strzykawki, aż strzykawka się opróżni. Nie wyjmować strzykawki z fiolki.
- Ze strzykawką wciąż połączoną z adapterem, delikatnie obracać fiolką z przyłączoną strzykawką, aż proszek się rozpuści. Unikać spienienia roztworu. **Nie wstrząsać** fiolką.



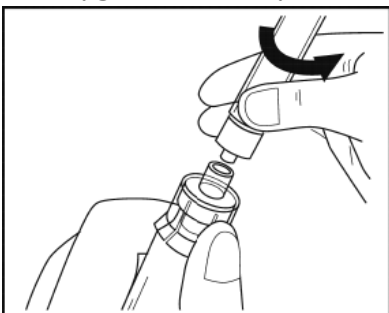
- Pozostawić fiolkę połączoną ze strzykawką w pozycji stojącej przez **5 minut** w temperaturze pokojowej, aby roztwór rozpuścił się całkowicie. Tłok może się samoistnie unieść do góry - jest to normalne.
- Po upływie 5 minut natychmiast przejść do etapu 8.

#### Etap 8 - Pobranie roztworu

- **Sprawdzić, czy w roztworze** nie znajdują się cząstki stałe. Cały proszek musi się rozpuścić, a roztwór musi być klarowny.
- Powoli wcisnąć do końca tłok strzykawki.
- Odwrócić całość - fiolkę, adapter i strzykawkę do góry nogami.
- Utrzymując w pozycji pionowej, delikatnie odciągnąć tłok, aby przenieść cały roztwór do strzykawki. Nie wstrząsać.



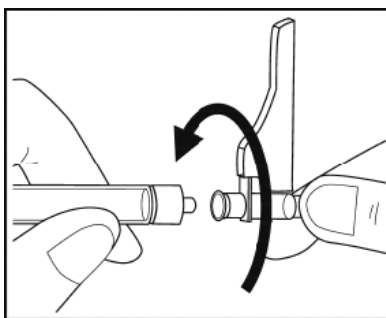
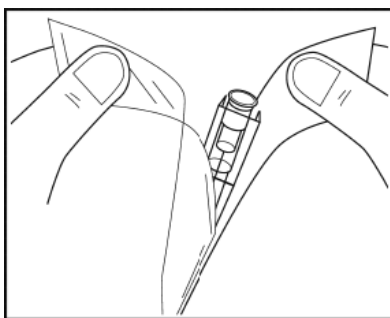
### Etap 9 - Przygotowanie strzykawki do podania leku



- Odwrócić całość - fiolkę, adapter i strzykawkę - prawidłową stroną do góry (strzykawka ma się znajdować na górze). Odłączyć napełnioną strzykawkę od adaptera trzymając adapter w jednej ręce i delikatnie obracać strzykawkę w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.
- Włożyć fiolkę i adapter do dostarczonego pojemnika na odpady.
- **Nie dotykać** końcówki strzykawki ani nie dopuścić, aby zetknęła się z powierzchnią. Położyć strzykawkę na czystej, płaskiej powierzchni.
- Przejść do etapu 10 w celu wstrzyknięcia kaplacyzumabu pod skórę powłok brzucha. Instrukcja dla pracowników służby zdrowia dotycząca dożylnego podawania leku Cablivi znajduje się na końcu ulotki.

### Etap 10 - Dołączenie igły

- Rozpakować igłę odrywając papierową osłonę opakowania igły i wyjąć igłę z nasadką ochronną.

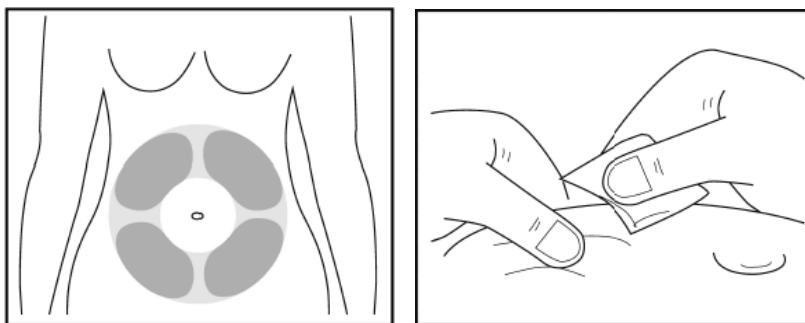


- Nie zdejmując nasadki, dołączyć igłę do strzykawki wkręcając ją w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara do momentu wyczucia oporu.
- Odciągnąć osłonę zabezpieczającą igły.
- **Sprawdzić zawartość strzykawki.** Nie stosować leku w przypadku zauważenia zmętnienia, grudek lub czegokolwiek innego wyglądającego nieprawidłowo. Jeśli się tak zdarzy należy zgłosić to lekarzowi lub pielęgniarce.

### Etap 11 - Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia do wykonania zastrzyku podskórnego

- Wybrać odpowiednie miejsce na brzuchu (miejsce wstrzyknięcia) do wykonania zastrzyku podskórnego.

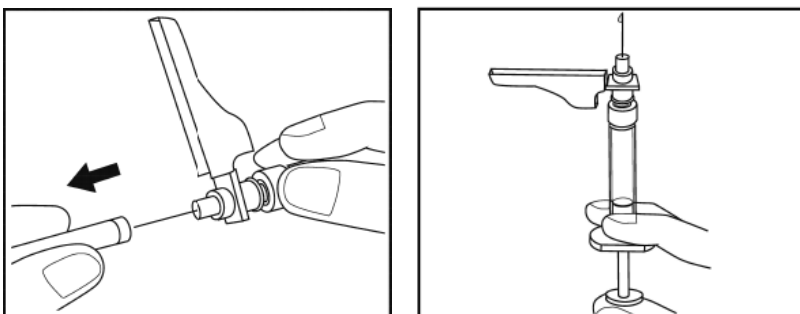
Unikać obszaru wokół pępka. Wybierać inne miejsce wstrzyknięcia, niż miejsce, w które podało się lek w poprzednim dniu, aby skóra mogła zregenerować się po wstrzyknięciu.



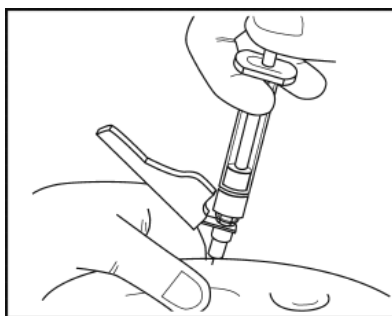
- Za pomocą drugiego wacika nasączonego alkoholem oczyścić wybrane miejsce wstrzyknięcia.

### **Etap 12 - Podanie**

- Ostrożnie zdjąć nasadkę ochronną z igły i wyrzucić ją. Dopilnować, aby igła nie dotknęła niczego przed wykonaniem wstrzyknięcia.
- Trzymać igłę na wysokości oczu skierowaną do góry.
- Usunąć pęcherzyki powietrza uderzając palcem w bok strzykawki tak, aby pęcherzyki wzniosły się w kierunku końcówki igły. Następnie powoli popchnąć tłok, do momentu, aż niewielka ilość płynu wydostanie się z igły.
- Delikatnie ująć oczyszczoną skórę kciukiem i palcem wskazującym, aby utworzyć fałd.



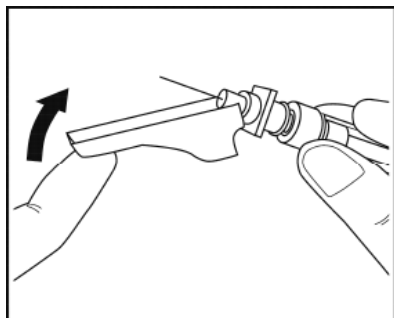
- Trzymać skórę przez cały czas wstrzykiwania.
- Wprowadzić całą długość igły do fałdu skórno pod kątem pokazanym na ilustracji.
- Wcisnąć tłok dopóki się nie zatrzyma.



- Wyciągnąć igłę pod takim samym kątem, pod jakim została wprowadzona. Nie pocierać miejsca wstrzyknięcia.

### **Etap 13 - Po podaniu**

- Natychmiast po podaniu nasunąć osłonę zabezpieczającą igły na igłę do momentu kliknięcia.



- Umieścić strzykawkę z igłą w pojemniku na odpady.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Cablivi**

Przedawkowanie jest mało prawdopodobne, ponieważ w jednej fiolce znajduje się tylko jedna dawka. W razie podejrzenia, że doszło do przedawkowania należy powiadomić lekarza.

#### **Pominięcie zastosowania leku Cablivi**

W przypadku pominięcia dawki, jeżeli od ustalonego czasu podania leku nie upłynęło 12 godzin, należy przyjąć pominiętą dawkę leku. Jeżeli od czasu, w którym miał być podany lek upłynęło więcej niż 12 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki, ale wstrzyknąć kolejną dawkę o zwykłej porze.

#### **Przerwanie stosowania leku Cablivi**

Aby uzyskać największą korzyść z leczenia, ważne jest, aby stosować lek Cablivi zgodnie z zaleceniami lekarza i przez zalecony przez niego okres. Przed przerwaniem leczenia należy skonsultować się z lekarzem, gdyż zbyt wczesne jego przerwanie może doprowadzić do nawrotu choroby.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem** w razie wystąpienia następujących ciężkich działań niepożądanych.

Długotrwałe lub nadmierne krwawienie.

Lekarz prowadzący może zdecydować, że pacjent będzie uważniej monitorowany lub może zmienić leczenie.

Działania niepożądane obserwowane podczas badania klinicznego zgłaszano z następującymi częstościami występowania:

**Bardzo często** (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10):

- krwawienie z dziąseł,
- gorączka,
- zmęczenie,
- ból głowy,
- krwawienie z nosa,
- pokrzywka.

**Często** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10):

- krwawienie z oka,

- krwawe wymioty,
- obecność krwi w stolcu,
- czarne, smoliste stolce,
- krwawienie z żołądka,
- krwawienie z hemoroidów,
- krwawienie z odbytu,
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia: wysypka, świąd i krwawienie,
- krwawienie do mózgu objawiające się **silnym bólem głowy o szybkim początku, wymiotami, zaburzeniami świadomości, gorączką**, niekiedy **drgawkami** i sztywnością karku lub bólem karku;
- ból mięśni,
- udar mózgu,
- krwiomocz,
- zbyt obfite krwawienia miesiączkowe,
- krwawienie z dróg rodnych,
- odkrztuszanie krwi,
- duszność,
- zasinienia.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Cablivi**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku tekturowym po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Lek Cablivi może być przechowywany w temperaturze nieprzekraczającej 25°C przez okres maksymalnie 2 miesięcy, ale z zachowaniem terminu ważności. Po przechowywaniu w temperaturze pokojowej nie wkładać ponownie produktu Cablivi do lodówki w celu przechowania. Nigdy nie wystawiać na działanie temperatury powyżej 30°C.

Nie stosować leku Cablivi, jeśli przed podaniem zauważy się jakiegokolwiek cząstki stałe lub przebarwienia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Cablivi**

- **fiolka z proszkiem**

- Substancją czynną leku jest kaplacyzumab.  
Każda fiolka zawiera 10 mg kaplacyzumabu.
- Pozostałe składniki to: sacharoza, kwas cytrynowy bezwodny, dwuwodny cytrynian trójsodowy i polisorbat 80.
- **ampułko-strzykawka**  
W ampułko-strzykawce z rozpuszczalnikiem znajduje się 1 ml wody do wstrzykiwań.

### **Jak wygląda lek Cablivi i co zawiera opakowanie**

Lek Cablivi jest dostarczany w postaci:

- białego proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w szklanej fiolce oraz
  - wody do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce do rozpuszczenia proszku.
- Roztwór powstały po rozpuszczeniu proszku w rozpuszczalniku jest przejrzysty, bezbarwny lub lekko żółtawy.

Lek Cablivi jest dostępny w:

- opakowaniach pojedynczych, każde zawierające 1 fiolkę z proszkiem kaplacyzumabu, 1 ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem, 1 adapter fiolki, 1 igłę oraz 2 waciki nasączone alkoholem
- opakowaniach zbiorczych, każde zawierające 7 opakowań pojedynczych
- opakowaniach wielodawkowych, każde zawierające 7 fiolek z proszkiem kaplacyzumabu, 7 ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem, 7 adapterów fiolek, 7 igieł i 14 wacików nasączonych alkoholem.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Ablynx NV  
Technologiepark 21  
9052 Zwijnaarde  
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu/>

---

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Wstrzyknięcie w bolusie dożylnym leku Cablivi podawane na początku leczenia powinien wykonać pracownik służby zdrowia. Przygotowanie dawki leku Cablivi do podania dożylnego należy przeprowadzić w ten sam sposób jak w przypadku wstrzyknięcia podskórnego (patrz Instrukcja stosowania, etapy od 1 do 9 w punkcie 3).

Lek Cablivi można podać dożylnie podłączając przygotowaną strzykawkę do standardowego złącza Luer lock linii IV albo przy użyciu odpowiedniej igły. Linię należy przepłukać 0,9% roztworem chlorku sodu.