

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Cablivi 10 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka s práškom obsahuje 10 mg kaplacizumabu*.
Každá naplnená injekčná striekačka s rozpúšťadlom obsahuje 1 ml vody na injekciu.

* Kaplacizumab je humanizovaná bivalentná nanolátka vyprodukovaná v *Escherichia coli* technológiou rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Biely lyofilizovaný prášok.
Rozpúšťadlo je číra, bezfarebná kvapalina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Cablivi je indikovaný na liečbu dospelých a dospievajúcich pacientov vo veku od 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou väčšou ako 40 kg, s epizódou získanej trombotickej trombocytopenickej purpury (acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) v spojení s výmenou plazmy a imunosupresiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom Cablivi majú začať a sledovať lekári so skúsenosťami s liečbou pacientov s trombotickými mikroangiopatiami.

Dávkovanie

Prvá dávka

Intravenózne injekčné podanie 10 mg kaplacizumabu pred výmenou plazmy.

Následné dávky

Subkutánne podávanie 10 mg kaplacizumabu denne vždy po dokončení výmeny plazmy počas celej liečby každodennou výmenou plazmy a následne subkutánne podávanie 10 mg kaplacizumabu denne po dobu 30 dní od ukončenia liečby každodennou výmenou plazmy.

Ak sa na konci tohto obdobia prejavuje pretrvávanie imunologického ochorenia, odporúča sa optimalizovať imunosupresívny režim a pokračovať v subkutánnom podávaní 10 mg kaplacizumabu

denne až do vymiznutia prejavov základného imunologického ochorenia (napr. trvalé normalizovanie miery aktivity ADAMTS13).

V programe klinického vývoja sa kaplacizumab podával denne po dobu najviac 65 dní. Nie sú dostupné žiadne údaje o opakovanej liečbe kaplacizumabom.

Vynechaná dávka

Prípadnú vynechanú dávku lieku Cablivi možno podať do 12 hodín. Ak uplynie viac ako 12 hodín od času, kedy mala byť dávka podaná, NEMOŽNO podať túto vynechanú dávku, a má sa podať najbližšia dávka vo zvyčajnom plánovanom čase.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2). V časti 4.4 sú uvedené špeciálne opatrenia týkajúce sa pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.

Starší pacienti

Hoci sú skúsenosti s podávaním kaplacizumabu u starších pacientov obmedzené, nepotvrdilo sa, že je potrebná úprava dávkovania alebo osobitné opatrenia u starších pacientov (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť kaplacizumabu u pediatrických pacientov nebola skúmaná v klinických štúdiách. Dávkovanie Cablivi u dospievajúcich vo veku od 12 rokov a starších a s telesnou hmotnosťou väčšou ako 40 kg je rovnaké ako u dospelých (pozri časť 5.2). Pre pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg nie je možné dať žiadne odporúčania pre dávkovanie Cablivi.

Spôsob podávania

Prvá dávka lieku Cablivi má byť podaná prostredníctvom intravenózneho inžekcie. Následné dávky majú byť podané prostredníctvom subkutánnej inžekcie do brucha.

Inžekcie sa nemajú podávať do oblasti pupka a po sebe nasledujúce inžekcie sa nemajú podávať do toho istého kvadrantu oblasti brucha.

Pacienti alebo opatrovatelia môžu podávať inžekcie po absolvovaní príslušného školenia týkajúceho sa postupov podávania subkutánnych inžekcií.

Pokyny na rekonštitúciu lieku Cablivi pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Krvácanie

Aktívne, klinicky významné krvácanie

V prípade aktívneho, klinicky významného krvácania sa musí prerušiť liečba liekom Cablivi. V prípade potreby sa môže zvážiť podanie koncentráту von Willebrandovho faktora na korekciu hemostázy. Liečba liekom Cablivi sa môže obnoviť iba na pokyn lekára so skúsenosťami s liečbou trombotických mikroangiopatií.

Zvýšené riziko krvácania

V prípade súbežného podávania perorálnych antikoagulancií alebo vysokej dávky heparínu
Vzhľadom na potenciálne zvýšené riziko krvácania sa pri začatí alebo pokračovaní liečby perorálnymi antikoagulanciami alebo vysokou dávkou heparínu musí zhodnotiť pomer prínosu a rizika liečby a zaviesť dôkladné klinické monitorovanie.

V prípade súbežného podávania antitrombotických látok a/alebo nízkomolekulárneho heparínu (low molecular weight heparin, LMWH)

Hoci v klinických skúšaníach nebolo pozorované žiadne zvýšené riziko krvácania, v prípade súbežného podávania antitrombotickej liečby a/alebo LMWH sa musí zhodnotiť pomer prínosu a rizika liečby a zaviesť dôkladné klinické monitorovanie.

U pacientov s koagulopatiami

Vzhľadom na potenciálne zvýšené riziko krvácania sa pri podávaní lieku Cablivi pacientom s existujúcimi koagulopatiami (napr. hemofília, iné deficiencie koagulačného faktoru) musí zaviesť dôkladné klinické monitorovanie.

U pacientov podstupujúcich chirurgický zákrok

Ak má pacient podstúpiť elektívny chirurgický zákrok alebo dentálny zákrok, pacienta je nutné poučiť, že má informovať lekára alebo zubného lekára o tom, že užíva liek Cablivi, a najmenej 7 dní pred plánovaným zákrokom je potrebné liečbu zastaviť. Pacient musí takisto upozorniť lekára vykonávajúceho dohľad nad liečbou liekom Cablivi na tento plánovaný zákrok.

V prípade potreby urgentného chirurgického zákroku sa môže zväziť podanie koncentráту von Willebrandovho faktora na korekciu hemostázy.

Závažná porucha funkcie pečene

Neuskutočnila sa žiadna oficiálna štúdia s kaplacizumabom u pacientov so závažnou akútnou poruchou funkcie pečene alebo s chronickou poruchou funkcie pečene a nie sú dostupné žiadne údaje o používaní kaplacizumabu u týchto populácií. V prípade používania lieku Cablivi u tejto populácie sa musí zhodnotiť pomer prínosu a rizika a zaviesť dôkladné klinické monitorovanie.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie na vyhodnotenie používania kaplacizumabu súbežne s perorálnymi antikoagulanciami (napr. antagonisty vitamínu K, priame perorálne antikoagulancia [direct oral anticoagulants, DOAC] ako sú inhibítory trombínu alebo inhibítory faktoru Xa) alebo s vysokou dávkou heparínu (pozri časť 4.4 *V prípade súbežného podávania perorálnych antikoagulancií alebo vysokej dávky heparínu*).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití kaplacizumabu u gravidných žien. V štúdiách vykonaných na morčatách sa nepreukázal žiaden účinok kaplacizumabu na chovné samice ani na plod (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu lieku Cablivi počas gravidity.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití kaplacizumabu u dojčiacich žien. Nie je známe, či sa kaplacizumab vylučuje do ľudského mlieka. Riziko u dieťaťa nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu sa musí urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Účinky kaplacizumabu na fertilitu u ľudí nie sú známe. V toxikologických štúdiách vykonaných na zvieratách neboli pozorované žiadne účinky kaplacizumabu na parametre fertility u samcov a samíc (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Cablivi nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami v klinických skúšaní boli epistaxa, bolesť hlavy a krvácanie ďasien. Najčastejšou závažnou nežiaducou reakciou bola epistaxa.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú nižšie zoradené podľa tried orgánových systémov podľa databázy MedDRA a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Mozgový infarkt
Poruchy oka		Krvácanie do oka*
Poruchy ciev		Hematóm*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxa*	Dyspnoe, hemoptýza*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Krvácanie ďasien*	Hemateméza*, hematochézia*, meléna*, krvácanie z hornej časti gastrointestinálneho traktu*, hemoroidálne krvácanie*, rektálna hemorágia*, hematóm brušnej steny*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Žihľavka	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Bolesť svalov
Poruchy obličiek a močových ciest		Hematúria*
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		Menorágia*, vaginálne krvácanie*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia, únava	Krvácanie v mieste podania injekcie*, pruritus v mieste podania injekcie, erytém v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		Subarachnoidálne krvácanie*

*Krvácavé príhody: pozri nižšie

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Krvácanie

V klinických štúdiách sa krvácavé príhody vyskytli v rôznych telesných systémoch nezávisle od dĺžky trvania liečby. Hoci v niektorých prípadoch boli tieto udalosti závažné a vyžadovali si lekársku starostlivosť, väčšina z nich bola prechodná a všetky ustúpili. V prípade aktívneho, klinicky významného krvácania zvážte opatrenia uvedené v časti 4.4 a 4.9.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa môže na základe farmakologického účinku kaplacizumabu zvýšiť riziko krvácania. Odporúča sa dôkladné monitorovanie prejavov a príznakov krvácania (pozri časť 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné antitrombotiká, ATC kód: **B01AX07**.

Mechanizmus účinku

Kaplacizumab je humanizovaná bivalentná nanolátka, ktorá sa skladá z dvoch identických humanizovaných stavebných jednotiek (PMP12A2hum1) geneticky spojených tri-alanínovým spojivom, je zameraná na A1-doménu von Willebrandovho faktora a inhibuje interakciu von Willebrandovho faktora a trombocytov. Takto kaplacizumab zabraňuje ultravelkej adhézii trombocytov sprostredkovanou von Willebrandovým faktorom, čo je príznačné pre aTTP. Takisto ovplyvňuje dispozíciu von Willebrandovho faktora a tým spôsobuje prechodné redukcie všetkých hladín antigénov von Willebrandovho faktora a súbežnú redukciu hladín faktoru VIII:C počas liečby.

Farmakodynamické účinky

Cieľová inhibícia

Farmakologický účinok kaplacizumabu na cieľovú inhibíciu sa hodnotil u dvoch biomarkerov aktivity von Willebrandovho faktora; zhlukovanie trombocytov vyvolané ristocetínom (ristocetin-induced platelet aggregation, RIPA) a ristocetínový kofaktor (ristocetin cofactor, RICO). To, že kaplacizumab vyvoláva úplnú inhibíciu zhlukovania trombocytov sprostredkovaného von Willebrandovým faktorom naznačuje 10 % pokles hladiny RIPA a 20 % pokles hladiny RICO. Vo všetkých klinických štúdiách kaplacizumabu sa preukázal rýchly pokles hladiny RIPA a/alebo RICO po začatí liečby a obnovenie východiskových hladín v intervale 7 dní od prerušenia liečby. Subkutánna dávka 10 mg u pacientov s aTTP vyvolala úplnú inhibíciu zhlukovania trombocytov sprostredkovaného von Willebrandovým faktorom, čo sa potvrdilo hladinami RICO < 20 % počas celého liečebného obdobia.

Cieľová dispozícia

Farmakologický účinok kaplacizumabu na cieľovú dispozíciu sa meral prostredníctvom antigénu von Willebrandovho faktora a zrážacej aktivity faktora VIII (faktor VIII:C), ktoré boli biomarkermi. V klinických štúdiách bol po opakovanom podávaní kaplacizumabu pozorovaný 30 – 50 % pokles hladiny antigénu von Willebrandovho faktora a dosiahnutie maxima do 1 – 2 dní od liečby. Keďže von Willebrandov faktor slúži ako nosič faktora VIII, pokles hladín antigénu von Willebrandovho faktora spôsobuje podobný pokles hladín faktora VIII:C. Pokles hladiny antigénu von Willebrandovho faktora a faktora VIII:C bol prechodný a hladiny sa vrátili na východiskové hodnoty po zastavení liečby.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť kaplacizumabu u dospelých s epizódou aTTP bola stanovená v 2 randomizovaných, kontrolovaných štúdiách: v štúdiu ALX0681-C301 v III. fáze „HERCULES“ a v štúdiu ALX-0681-2.1/10 v II. fáze „TITAN“.

Účinnosť

Štúdia ALX0681-C301

V tejto dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu boli pacienti s epizódou aTTP boli randomizovaní v pomere 1:1 pre používanie kaplacizumabu alebo placebo v spojení sa každodennou výmenou plazmy a imunosupresiou. Pred prvou výmenou plazmy v rámci štúdie bola pacientom podaná jednorazová intravenózna bolusová injekcia 10 mg kaplacizumabu alebo placebo. Nasledovalo subkutánne podávanie 10 mg kaplacizumabu alebo placebo denne vždy po dokončení výmeny plazmy počas celého obdobia každodennej výmeny plazmy a po dobu nasledujúcich 30 dní. Ak na konci tohto liečebného obdobia bolo potvrdené pretrvávanie aktivity existujúceho ochorenia (naznačujúce bezprostredné riziko recidívy), liečba sa mohla každý týždeň predĺžiť maximálne na 4 týždne spolu s optimalizovaním imunosupresie. Ak k recidíve došlo počas liečby skúšaným liekom, pacienti prešli na užívanie nezaslepeného kaplacizumabu. Boli opäť liečení počas trvania každodennej výmeny plazmy a po dobu nasledujúcich 30 dní. Ak na konci tohto liečebného obdobia bolo potvrdené pretrvávanie existujúceho ochorenia, nezaslepená liečba kaplacizumabom sa mohla každý týždeň predĺžiť maximálne na 4 týždne spolu s optimalizovaním imunosupresie. Pacienti boli ďalej sledovaní po dobu 1 mesiaca od prerušenia liečby. V prípade recidívy počas obdobia ďalšieho sledovania (t. j. po zastavení celej liečby skúšaným liekom), podávanie skúšaného lieku nebolo obnovené a recidíva mala byť liečená v súlade so štandardnou starostlivosťou.

V tejto štúdiu bolo randomizovaných 145 pacientov s epizódou aTTP (72 pre užívanie kaplacizumabu a 73 pre užívanie placebo). Pacienti boli vo veku od 18 do 79 rokov a priemerný vek bol 46 rokov. Polovica pacientov mala svoju prvú epizódu aTTP. Východiskové charakteristiky ochorenia boli príznačné pre aTTP.

Priemerná dĺžka liečby kaplacizumabom v dvojito zaslepenom období bola 35 dní.

Výsledkom liečby kaplacizumabom bola štatisticky významná redukcia času uplynutého do odpovede trombocytov ($p < 0,01$). V ktoromkoľvek časovom bode bola pravdepodobnosť dosiahnutia odpovede trombocytov u pacientov liečených kaplacizumabom 1,55-násobne vyššia než u pacientov liečených placebom.

Podľa kombinovaného výsledku z klinickej štúdie pri liečbe kaplacizumabom došlo ku 74 % redukcii percentuálneho podielu pacientov s úmrtím súvisiacim s aTTP (0/72; placebo 3/73), s exacerbáciou aTTP (3/72; placebo 28/73) alebo najmenej s jednou závažnou tromboembolickou udalosťou počas liečby skúšaným liekom (6/72; placebo 6/73) ($p < 0,0001$). Počas obdobia liečby skúšaným liekom nedošlo v skupine užívajúcej kaplacizumab nedošlo k žiadnemu úmrtiu a v skupine užívajúcej placebo došlo k 3 úmrtiam.

Podiel pacientov s recidívou aTTP (exacerbácia alebo relaps) za celkové obdobie štúdie (vrátane 28-dňového obdobia ďalšieho sledovania po prerušení liečby skúšaným liekom) bol o 67 % nižší v skupine užívajúcej kaplacizumab (9/72; relaps 6/72) oproti skupine užívajúcej placebo (28/73; relaps 0/73) ($p < 0,001$).

Žiadni pacienti liečení kaplacizumabom (0/72) neboli refraktérny voči liečbe (definované ako neprítomnosť dvojnásobného počtu trombocytov po 4 dňoch štandardnej liečby a zvýšená hladina LDH) na rozdiel od troch pacientov liečených placebom (3/73).

Výsledkom liečby kaplacizumabom bolo zníženie priemerného počtu dní výmeny plazmy, zníženie objemu použitej plazmy, zníženie priemernej dĺžky pobytu na jednotke intenzívnej starostlivosti a zníženie priemernej dĺžky hospitalizácie počas obdobia liečby skúšaným liekom.

		Placebo	Kaplacizumab
Počet dní, počas ktorých dochádzalo k výmene plazmy (dni)	N Priemerná (SE)	73 9,4 (0,81)	71 5,8 (0,51)
Celkový objem použitej plazmy (liter)	N Priemerná (SE)	73 35,93 (4,17)	71 21,33 (1,62)
Dĺžka hospitalizácie (dni)	N Priemerná (SE)	73 14,4 (1,22)	71 9,9 (0,70)
Počet dní na JIS	N Priemerná (SE)	27 9,7 (2,12)	28 3,4 (0,40)

N: počet vyhodnotených pacientov; SE: Štandardná Chyba; JIS: Jednotka intenzívnej starostlivosti

Imunogenicita

V klinických štúdiách sa najviac u 9 % pacientov vyskytli protilátky proti lieku vyvolané liečbou (anti-drug antibodies, ADA). Nebol pozorovaný žiadny vplyv na klinickú účinnosť a neboli zistené žiadne závažné nežiaduce udalosti, ktoré súviseli s týmito odpoveďami ADA.

Pediatrická populácia

Informácie o pediatrickom použití pozri v časti 4.2 a výsledky modelových a simulačných štúdií pre pediatrických pacientov pozri v časti 5.2. Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o pediatrických pacientoch.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika kaplacizumabu bola skúmaná u zdravých účastníkov po podaní jednorazovej intravenózneho infúzie a po podaní jednorazovej a opakovanej subkutánnej injekcie. Farmakokinetika u pacientov s aTTP bola skúmaná po podaní jednorazovej intravenózneho infúzie a opakovanej subkutánnej injekcie.

Farmakokinetika kaplacizumabu sa preukázala ako neúmerne dávkou, čo je charakterizované dispozíciou podľa cieľa. U zdravých dobrovoľníkov užívajúcich 10 mg kaplacizumabu subkutánne jedenkrát denne bola maximálna koncentrácia pozorovaná po 6 – 7 hodinách od podania dávky a ustálený stav (steady state) bol dosiahnutý po podaní prvej dávky, pričom akumulácia bola minimálna.

Absorpcia

Po subkutánnom podaní sa kaplacizumab rýchlo a takmer úplne absorbuje (odhadovaná hodnota $F > 0,901$) v systémovej cirkulácii.

Distribúcia

Po absorbovaní sa kaplacizumab viaže na cieľ a distribuuje sa do orgánov s dobrou perfúziou. U pacientov s aTTP bol odhad centrálnemu objemu distribúcie 6,33 l.

Biotransformácia/Eliminácia

Farmakokinetika kaplacizumabu závisí od expresie cieľového von Willebrandovho faktoru. Pri vyšších hladinách antigénu von Willebrandovho faktoru, napríklad u pacientov s aTTP, sa zvyšuje frakcia cieľového komplexu liečiva, ktorý zostáva v cirkulácii. $T_{1/2}$ kaplacizumabu preto závisí od hladiny koncentrácie a cieľovej úrovne. Predpokladá sa, že kaplacizumab viazaný na cieľ sa katabolizuje v pečeni, a že neviazaný kaplacizumab sa vylučuje obličkami.

Charakteristiky v osobitných skupinách

Farmakokinetika kaplacizumabu bola zisťovaná na základe farmakokinetického analýzy populácie na farmakokinetiku zo zozbieraných údajov pre farmakokinetiku. Telesná hmotnosť bola alometricky zahrnutá do modelu. Preskúmali sa rozdiely v jednotlivých subpopuláciách. V analyzovaných populáciách neovplyvňovalo pohlavie, vek, krvná skupina a rasa farmakokinetiku kaplacizumabu.

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

Neboli vykonané žiadne oficiálne štúdie skúmajúce vplyv poruchy funkcie obličiek alebo pečene na farmakokinetiku kaplacizumabu. V FK/FD modeli populácie mala renálna funkcia (CRCL) štatisticky významný vplyv a spôsobovala obmedzené zvýšenie predpokladanej expozície (AUC_{ss}) pri závažnej poruche funkcie obličiek. V klinických štúdiách sa u pacientov s TTP, ktorí mali poruchu funkcie obličiek nepreukázalo dodatočné riziko vzniku nežiaducich udalostí.

Pediatrická populácia

Na základe údajov získaných zo združených klinických štúdií u dospelých bol vypracovaný farmakokinetický-farmakodynamický (PK/PD) populačný model, ktorý popisuje interakciu medzi kaplacizumabom a antigénom von Willebrandovho faktora (vWF:Ag), v rôznych dospelých populáciách po intravenóznom a subkutánnom podaní kaplacizumabu pri rôznych úrovniach dávok. U detí vo veku od 2 do 18 rokov boli vykonané simulácie na základe tohto PK/PD modelu predikujúce očakávanie, že expozícia a potlačenie vWF:Ag sú podobné ako u dospelých, keď sa dávka 10 mg/deň používa u detí s telesnou hmotnosťou ≥ 40 kg a keď sa dávka 5 mg/deň používa u detí s telesnou hmotnosťou < 40 kg.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V súlade s mechanizmom účinku sa v toxikologických štúdiách kaplacizumabu preukázala vyššia tendencia krvácania u morčiat (hemoragické subkutánne tkanivo v miestach podania injekcie) a u makakov dlhochvostých (hemoragické subkutánne tkanivo v miestach podania injekcie, krvácanie z nosa, nadmerné menštruačné krvácanie, hematóm v miestach manipulovania so zvierateľom alebo vykonávania experimentálnych procedúr, dlhšie krvácanie v miestach podania injekcie). Okrem toho pokles hladiny antigénu von Willebrandovho faktora a následne faktora VIII:C v súvislosti s farmakológiou bol pozorovaný u makakov dlhochvostých a v menšej miere pri faktore VIII:C u morčiat.

Vo vykonanej štúdií embryu-fetálneho vývinu u morčiat neboli hlásené žiadne prejavy toxicity. V toxikokinetickú štúdiu sa u gravidných morčiat v rámci ďalšieho sledovania hodnotila expozícia kaplacizumabu u chovných samíc a plodov. Výsledky naznačovali expozíciu kaplacizumabu u chovných samíc a v menšej miere u plodov, pričom neboli hlásené žiadne účinky na vývin plodu. Expozícia kaplacizumabu u plodu u primátov a u ľudí ostáva neistá, nakoľko sa predpokladá, že proteíny s chýbajúcim Fc podielom neprechádzajú voľne placentárnou bariérou.

Nevykonali sa žiadne štúdie na zhodnotenie mutagénneho potenciálu kaplacizumabu, nakoľko tieto testy nie sú relevantné pre biologiká. Na základe hodnotenia rizika karcinogenicity sa špecializované štúdie nepokladali za nevyhnutné.

Neboli vykonané špecializované štúdie na zvieratách na zhodnotenie účinku kaplacizumabu na fertilitu u samcov a samíc. V testoch zameraných na toxicitu pri opakovaných dávkach u makakov dlhochvostých nebol pozorovaný žiaden vplyv kaplacizumabu na parametre fertility u samcov (veľkosť semenníkov, fungovanie spermíí, histopatologická analýza semenníka a nadsemenníka) a u samíc (histopatologická analýza reprodukčných orgánov, periodická vaginálna cytológia).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

sacharóza
bezvodá kyselina citrónová
dihydrát citrananu trisodného
polysorbát 80

Rozpúšťadlo

voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa Cablivi nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka
5 rokov.

Rekonštituovaný roztok

Bolo preukázané, že liek má počas používania chemickú a fyzikálnu stabilitu 4 hodiny pri teplote 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť ihneď, pokiaľ spôsob rekonštituovania vopred nevyklučuje riziko vzniku mikrobiálnej kontaminácie.

Ak sa nepoužije ihneď, za dĺžku uchovávania počas používania a za podmienky uchovávania zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Cablivi sa môže uchovávať pri teplote do 25 °C jednorazovo najviac po dobu 2 mesiacov, nie však po uplynutí dátumu expirácie. Cablivi neuchovávajúte znova v chladničke potom, čo bol liek uchovávaný pri izbovej teplote.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok

Injekčná liekovka (sklo typu I) so zátkou (butylová guma), plombou (hliník) a uzáverom (polypropylén) obsahujúca 10 mg kaplacizumabu.

Rozpúšťadlo

Naplnená injekčná striekačka (náplň zo skla typu I uzavretá brombutylovou gumenou zátkou) s obsahom 1 ml vody na injekciu.

Veľkosť balenia

- jednorazové balenie obsahujúce 1 injekčnú liekovku s práškom, 1 naplnenú injekčnú striekačku s rozpúšťadlom, 1 adaptér injekčnej liekovky, 1 hypodermickú ihlu (veľkosť 30) a 2 tampóny namočené v alkohole
- multibalenie obsahujúce 7 jednorazových balení
- viacdávkové balenie obsahujúce 7 injekčných liekoviek s práškom, 7 naplnených injekčných striekačiek s rozpúšťadlom, 7 adaptérov injekčnej liekovky, 7 hypodermických ihli (veľkosť 30) a 14 tampónov namočených v alkohole

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Na intravenózne a subkutánne podávanie rekonštituujte prášok v injekčnej liekovke použitím adaptéra injekčnej liekovky a všetkého rozpúšťadla v naplnenej injekčnej striekačke. Rozpúšťadlo sa musí

pridávať pomaly a opatrne miešať, aby sa roztok nespencil. Nechajte injekčnú liekovku s nasadenou injekčnou striekačkou stáť na rovnom povrchu po dobu 5 minút pri izbovej teplote.

Rekonštituovaný roztok je číry, bezfarebný alebo mierne žltkastý. Musí sa vizuálne skontrolovať, či sa v ňom nenachádzajú častice. Nepoužívajte roztok, v ktorom sa nachádzajú častice.

Preložte celý objem rekonštituovaného roztoku späť do sklenenej injekčnej striekačky a ihneď podajte celý objem injekčnej striekačky (pozri časť 6.3).

Cablivi je určený len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. august 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgicko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/EC a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením Cablivi na trh v každom členskom štáte, musí držiteľ rozhodnutia o registrácii (marketing authorisation holder, MAH) odsúhlasiť s príslušnou národnou autoritou obsah a formu karty upozornení pre pacienta, vrátane komunikačných prostriedkov, spôsobov distribúcie a ostatných aspektov.

MAH musí zabezpečiť, aby v každom členskom štáte, v ktorom sa bude Cablivi používať, všetci pacienti/zdravotnícki pracovníci, u ktorých sa predpokladá, že budú používať Cablivi, mali k dispozícii kartu upozornení pre pacienta, ktorá má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- minimalizovať riziko výskytu závažného krvácania najmä v núdzových situáciách (napr. pri nehode)
- informovať lekárov o blokácii von Willebrandovho faktora týmto liečivom

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Cablivi 10 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
kaplacizumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka s práškom obsahuje 10 mg kaplacizumabu.
Každá naplnená injekčná striekačka s rozpúšťadlom obsahuje 1 ml vody na injekciu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, bezvodá kyselina citrónová, dihydrát citrónanu trisodného, polysorbát 80.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Obsah:

- 1 injekčná liekovka s práškom
- 1 injekčná striekačka s rozpúšťadlom
- 1 sterilný adaptér injekčnej liekovky
- 1 sterilná ihla
- 2 tampóny namočené v alkohole

Obsah:

- 7 injekčných liekoviek s práškom
- 7 injekčných striekačiek s rozpúšťadlom
- 7 sterilných adaptérov injekčnej liekovky
- 7 sterilných ihiel
- 14 tampónov namočených v alkohole

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne a subkutánne použitie
Len na jednorazové použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Cablivi sa môže uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) jednorazovo najviac po dobu 2 mesiacov.

Dátum vybratia z chladničky: _____

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde, Belgicko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Cablivi

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEKA
Multibalenie (obsahuje Blue Box)

1. NÁZOV LIEKU

Cablivi 10 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
kaplacizumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka s práškom obsahuje 10 mg kaplacizumabu.
Každá naplnená injekčná striekačka s rozpúšťadlom obsahuje 1 ml vody na injekciu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, bezvodá kyselina citrónová, dihydrát citrónanu trisodného, polysorbát 80.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Multibalenie: 7 balení jednorazových dávkovacích súprav

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne a subkutánne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Cablivi sa môže uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) jednorazovo najviac po dobu 2 mesiacov.

Dátum vybratia z chladničky: _____

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde, Belgicko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/18/1305/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Cablivi

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUEKA Multibalenie (bez Blue Box)

1. NÁZOV LIEKU

Cablivi 10 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
kaplacizumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka s práškom obsahuje 10 mg kaplacizumabu.
Každá naplnená injekčná striekačka s rozpúšťadlom obsahuje 1 ml vody na injekciu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, bezvodá kyselina citrónová, dihydrát citronanu trisodného, polysorbát 80.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Obsah:

- 1 injekčná liekovka s práškom
- 1 injekčná striekačka s rozpúšťadlom
- 1 sterilný adaptér injekčnej liekovky
- 1 sterilná ihla
- 2 tampóny namočené v alkohole

Súčasť multibalenia, nemôže sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne a subkutánne použitie
Len na jednorazové použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajúce v mrazničke. Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Cablivi sa môže uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) jednorazovo najviac po dobu 2 mesiacov.

Dátum vybratia z chladničky: _____

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde, Belgicko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/18/1305/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekárske predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Cablivi

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikačným.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM
OBALE**

OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Cablivi 10 mg prášok na injekčný roztok
kaplacizumab
i.v. a s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

6. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM
OBALE**

OZNAČENIE INJEKČNEJ STRIEKAČKY S ROZPÚŠŤADLOM

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Rozpúšťadlo pre Cablivi

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

1 ml vody na injekciu

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Cablivi 10 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok kaplacizumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Cablivi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Cablivi
3. Ako používať Cablivi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Cablivi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Cablivi a na čo sa používa

Cablivi obsahuje účinnú látku kaplacizumab. Používa sa na liečbu dospelých a dospievajúcich pacientov vo veku od 12 rokov a starších a s hmotnosťou väčšou ako 40 kg s epizódou **získanej trombotickej trombocytopenickej purpury** (z anglického acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP). Je to zriedkavá porucha zrážania krvi, pri ktorej sa v malých cievach tvoria zrazeniny. Tieto zrazeniny môžu zablokovať krvné cievy a poškodiť mozog, srdce, obličky alebo iné orgány. Cablivi zabraňuje tvorbe týchto krvných zrazenín tým, že zastavuje zhlukovanie krvných doštičiek v krvi. Takto Cablivi znižuje riziko výskytu ďalšej epizódy aTTP krátko po prvej.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Cablivi

Nepoužívajte Cablivi:

- ak ste alergický na kaplacizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Informujte svojho lekára:

- Ak máte počas liečby nadmerné krvácanie. Váš lekár vás môže požiadať, aby ste zastavili liečbu. Lekár vám povie, kedy môžete liečbu obnoviť.
- Ak užívate antikoagulanciá, ako sú antagonisy vitamínu K, rivaroxabán, apixabán (na liečbu krvných zrazenín). Váš lekár rozhodne o spôsobe vašej liečby.
- Ak užívate lieky proti zrážaniu krvných doštičiek ako je kyselina acetylsalicylová alebo nízkomolekulárny heparín (ktoré zabraňujú tvorbe zrazenín). Váš lekár rozhodne o spôsobe vašej liečby.

- Ak máte poruchu zrážania krvi, napr. hemofiliu. Váš lekár rozhodne o spôsobe vašej liečby.
- Ak máte závažne zníženú funkciu pečene. Váš lekár rozhodne o spôsobe vašej liečby.
- Ak máte podstúpiť operáciu alebo zubný zákrok. Váš lekár rozhodne o odložení alebo zastavení podávania lieku Cablivi pred vašim chirurgickým zákrokom alebo zubným zákrokom.

Deti a dospievajúci

Cablivi sa neodporúča podávať deťom mladším ako 12 rokov a s telesnou hmotnosťou do 40 kg.

Iné lieky a Cablivi

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Takisto povedzte svojmu lekárovi, ak užívate antikoagulanciá, ako sú antagonisty vitamínu K, rivaroxabán alebo apixabán na liečbu krvných zrazenín, alebo ak užívate lieky proti zrážaniu krvných doštičiek, ako je kyselina acetylsalicylová alebo nízkomolekulárny heparín, ktoré zabraňujú tvorbe zrazenín.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom. Počas tehotenstva sa neodporúča používanie lieku Cablivi.

Informujte svojho lekára, ak dojčíte. Váš lekár vám povie, či máte prerušiť dojčenie alebo nepoužívať liek Cablivi po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu lieku Cablivi pre vás.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neočakáva sa, že Cablivi bude mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Cablivi obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Cablivi

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Liečbu liekom Cablivi zahajuje lekár so skúsenosťami v oblasti krvných porúch.

Odporúčaná liečba je

- **prvá dávka**
 - jedna injekčná liekovka podaná injekčne do žily zdravotníckym pracovníkom.
 - liek vám bude podaný pred začatím výmeny krvnej plazmy.
- **následné dávky:**
 - jedna injekčná liekovka podávaná jedenkrát denne subkutánnou injekciou (pod kožu v oblasti brucha).
 - subkutánnu injekciu vám bude podaná každý deň po výmene krvnej plazmy.
 - po skončení každodennej výmeny krvnej plazmy bude vaša liečba Cablivi pokračovať po dobu najmenej 30 dní, počas ktorých sa bude jedenkrát denne injekčne podávať 1 injekčná liekovka.
 - váš lekár vás môže požiadať, aby ste pokračovali v každodennej liečbe, pokiaľ prejavy vášho existujúceho ochorenia neustúpia.

Váš lekár môže povoliť vám alebo vášmu ošetrovateľovi injekčne (si) podávať Cablivi. V takomto prípade váš lekár alebo zdravotnícky pracovník vám alebo vášmu ošetrovateľovi poskytne školenie týkajúce sa spôsobu používania lieku Cablivi.

Pokyny pre používanie

Prvú injekciu lieku Cablivi vám do žily musí podať zdravotnícky pracovník. Pokyny pre zdravotníckych pracovníkov týkajúce sa spôsobu injekčného podávania lieku Cablivi do žily sú uvedené na konci tejto písomnej informácie.

Pri každej injekcii použite nové balenie súpravy na prípravu injekčného roztoku. Podávať (si) injekcie lieku Cablivi môžete, až keď vás zdravotnícky pracovník naučí, ako to máte robiť. Nikdy nepoužívajte tú istú súpravu na ďalšiu injekciu.

1. krok – Očistenie

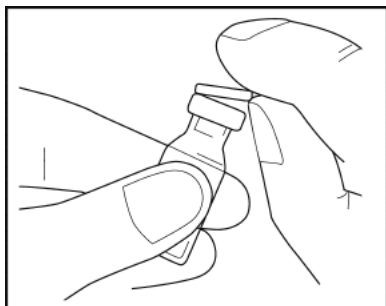
- Dôkladne si umyte ruky mydlom a vodou.
- Pripravte si čistý, rovný povrch, na ktorý si položíte balenie súpravy.
- Nezabudnite si pripraviť nádobu na odpad.

2. krok – Pred použitím

- Skontrolujte, či je balenie súpravy kompletne.
- **Skontrolujte dátum expirácie.** Nepoužívajte po uplynutí dátumu expirácie.
- Nepoužívajte súpravu, ak jej balenie alebo súčasti sú akýmkoľvek spôsobom poškodené.
- Položte si všetky súčasti súpravy na čistý, rovný povrch.
- Ak súprava nebola uchovávaná pri izbovej teplote, nechajte injekčnú liekovku a injekčnú striekačku stáť pri izbovej teplote niekoľko minút, pokiaľ nedosiahnu izbovú teplotu (15 °C – 25 °C). Nezohrievajte ich žiadnym iným spôsobom.

3. krok – Dezinfekcia gumenej zátky

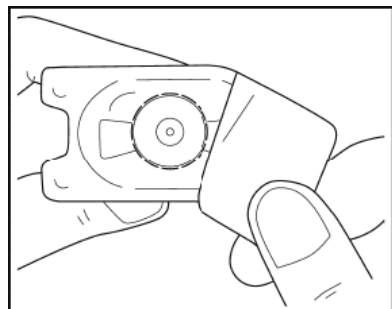
- Odstráňte z injekčnej liekovky plastový uzáver. Injekčnú liekovku nepoužite, ak chýba zelený plastový uzáver.
- Jedným tampónom namočeným v alkohole zo súpravy očistite odkrytú gumenú zátku a počkajte niekoľko sekúnd, kým vyschne.



- Po očistení sa nedotýkajte gumenej zátky a zabráňte jej kontaktu s čímkoľvek.

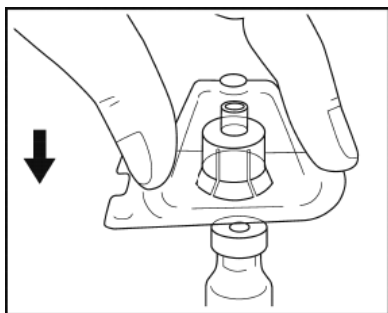
4. krok – Nasadenie adaptéra

- Uchopte zabalený adaptér injekčnej liekovky a odstráňte papierový obal. Adaptér nevyberajte z otvoreného plastového balenia. Nedotýkajte sa adaptéra.



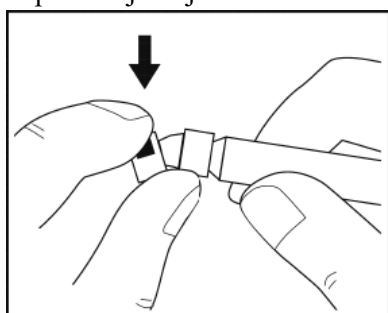
- Adaptér nasadíte na injekčnú liekovku bez toho, aby ste ho vyberali z otvoreného plastového balenia.

- Adaptér silno zatlačte smerom nadol, aby zapadol na svoje miesto a svojím hrotom prepíchl zátku injekčnej liekovky. Adaptér nechajte nasadený na injekčnej liekovke **a vonkajší obal adaptéra neodstraňujte.**



5. krok – Príprava injekčnej striekačky

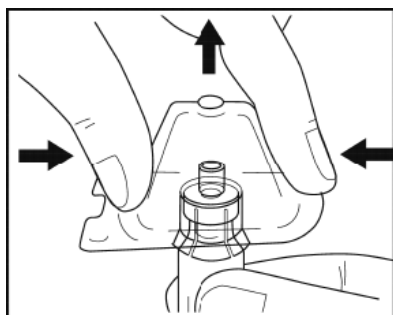
- Jednou rukou držte injekčnú striekačku a druhou rukou odstráňte biely uzáver.
- Nepoužívajte injekčnú striekačku, ak biely uzáver chýba, je uvoľnený alebo poškodený.



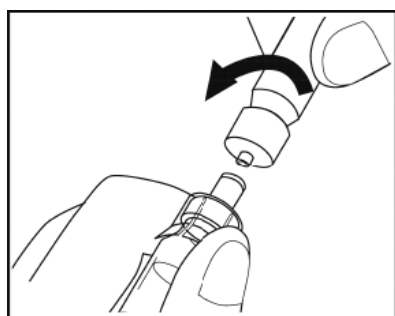
- **Nedotýkajte sa** hrotu injekčnej striekačky a zabráňte jeho kontaktu s čímkol'vek.
- Položte injekčnú striekačku na čistý, rovný povrch.

6. krok – Nasadenie injekčnej striekačky na adaptér a injekčnú liekovku

- Uchopte injekčnú liekovku s nasadeným adaptérom.
- Jednou rukou držte injekčnú liekovku a druhou rukou odstráňte plastový obal z adaptéra tak, že stlačíte boky obalu adaptéra a potiahnete ho smerom nahor. Dávajte pozor, aby ste adaptér nevytiahli z injekčnej liekovky.

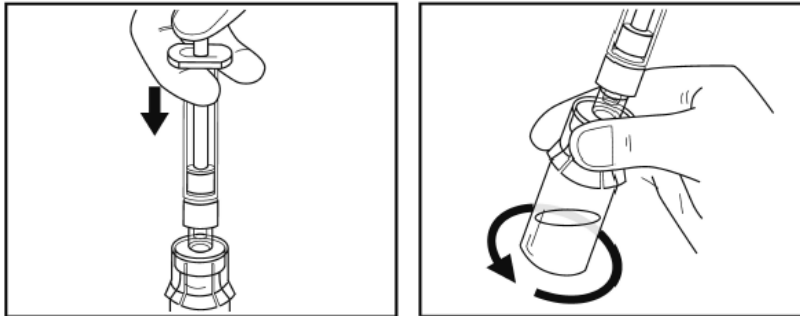


- Jednou rukou držte adaptér nasadený na injekčnú liekovku. Vložte hrot injekčnej striekačky do konektora adaptéra injekčnej liekovky.
- Opatrne uzamknite injekčnú striekačku do injekčnej liekovky jej otáčaním v smere hodinových ručičiek, až kým nenarazíte na odpor.



7. krok – Príprava roztoku

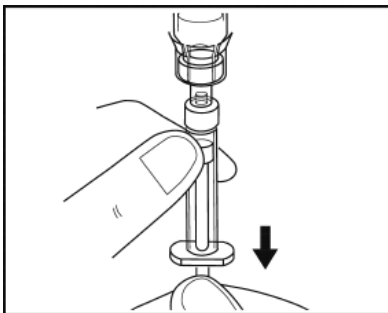
- Injekčnú liekovku nechajte stáť zvislo na povrchu tak, aby injekčná striekačka smerovala nadol.
- Pomaly stláčajte piest injekčnej striekačky smerom nadol, až kým nebude injekčná striekačka prázdna. Injekčnú striekačku nevyberajte z injekčnej liekovky.
- Nechajte injekčnú striekačku nasadenú na adaptéri liekovky a opatrným krúživým pohybom miešajte, pokým sa prášok nerozpustí. Dávajte pozor, aby sa netvorila pena. **Nepretrepávajte** obsah injekčnej liekovky.



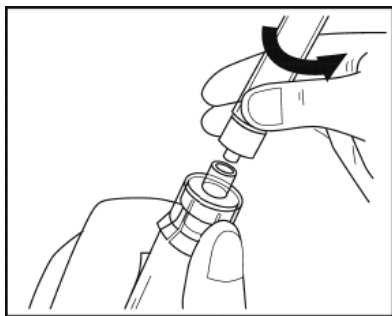
- Nechajte injekčnú liekovku s nasadenou injekčnou striekačkou stáť na rovnom povrchu po dobu **5 minút** pri izbovej teplote, pokým sa roztok úplne nerozpustí. Piest injekčnej striekačky sa môže sám vytlačiť nahor, čo je normálne.
- Po uplynutí 5 minút ihneď prejdite na 8. krok.

8. krok – Natiahnutie roztoku

- **Skontrolujte, či sa v roztoku** nenachádzajú častice. Všetok prášok musí byť rozpustený a roztok musí byť číry.
- Pomaly stláčajte piest injekčnej striekačky až úplne nadol.
- Prevráťte celok – injekčnú liekovku, adaptér a injekčnú striekačku – hore dnom.
- Držte celok zvislo a pomaly ťahajte piest, aby ste všetok roztok natiahli do injekčnej striekačky. Obsah nepretrepávajte.



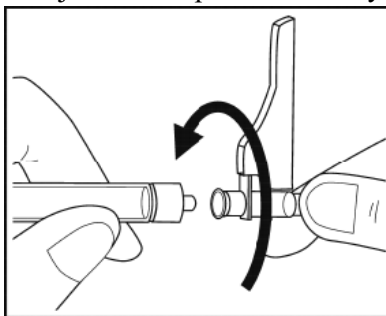
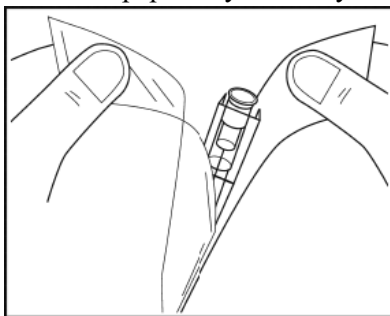
9. krok – Príprava injekčnej striekačky na podanie



- Prevráťte celok – injekčnú liekovku, adaptér a injekčnú striekačku – hore dnom (tak, aby bola injekčná striekačka hore). Adaptér držte jednou rukou a naplnenú injekčnú striekačku odpojte od adaptéra tak, že budete opatrne otáčať injekčnou striekačkou proti smeru hodinových ručičiek.
- Injekčnú liekovku s nasadeným adaptérom vložte do pripravenej nádoby na odpad.
- **Nedotýkajte sa** hrotu injekčnej striekačky a zabráňte jeho kontaktu s čímkoľvek. Položte injekčnú striekačku na čistý, rovný povrch.
- Prejdite na 10. krok a injekčne podajte kaplacizumab pod kožu v oblasti brucha. Pokyny pre zdravotníckych pracovníkov týkajúce sa spôsobu injekčného podávania lieku Cablivi do žily sú uvedené na konci tejto písomnej informácie.

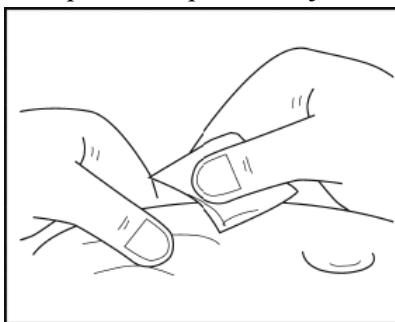
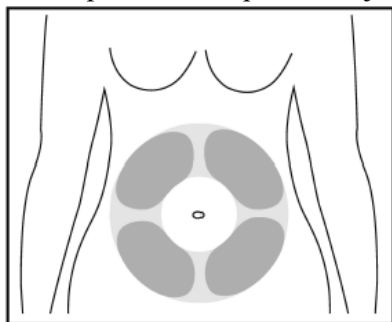
10. krok – Nasadenie ihly

- Roztrhnite papierový obal ihly a vyberte ju z obalu spolu s ochranným krytom ihly.



- Kryt ihly neodstraňujte a ihlu nasadíte na injekčnú striekačku otáčaním v smere hodinových ručičiek, až kým nenarazíte na odpor.
- Stiahnite bezpečnostný kryt ihly.
- **Skontrolujte obsah striekačky.** Nepoužívajte liek, ak spozorujete akékoľvek zakalenie, zhluky alebo čokoľvek, čo nevyzerá normálne. V takom prípade kontaktujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

11. krok – Príprava miesta podania injekcie na podkožné podanie injekcie



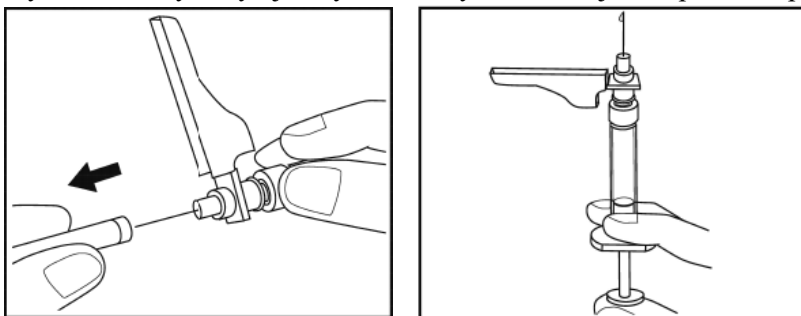
- Vyberte vhodné miesto (miesto podania injekcie) na bruchu, kam podáte podkožnú injekciu.

Nepodávajte injekciu do oblasti pupka. Vyberte iné miesto podania injekcie ako to, do ktorého ste podali injekciu v predchádzajúci deň, aby sa koža po injekcii rýchlejšie zregenerovala.

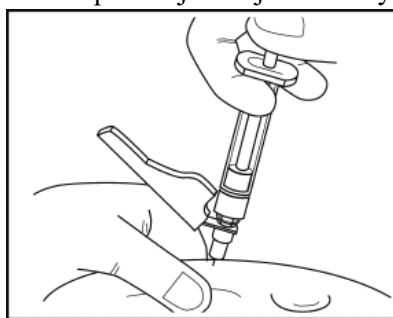
- Druhým tampónom namočeným v alkohole očistite vybrané miesto podania injekcie.

12. krok – Podanie

- Opatrne odstráňte ochranný kryt ihly a odhoďte ho. Dávajte pozor, aby ste sa pred podaním injekcie ihlou ničoho nedotkli.
- Injekčnú striekačku držte vo výške očí s ihlou smerujúcou nahor.
- Prstom poklepte po striekačke, aby všetky vzduchové bubliny vyplávali nahor. Potom pomaly stláčajte piest, až kým neprejde cez ihlu trochu roztoku.
- Vytvorte kožný záhyb jemným stlačením očistenej kože prstom a palcom.



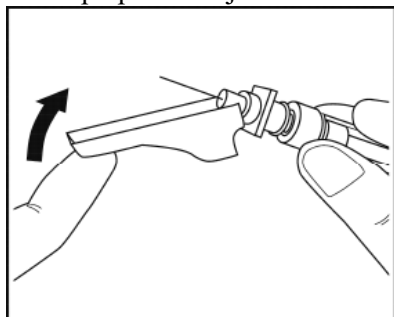
- Tento kožný záhyb držte počas celého podávania injekcie.
- Vpichnete celú ihlu do kožného záhybu pod uhlom, aký vidíte na obrázku.
- Stlačte piest injekčnej striekačky až úplne nadol.



- Vytiahnite ihlu pod rovnakým uhlom, pod akým ste ju vpichli. Miesto podania injekcie nemasírujte.

13. krok – Po podaní injekcie

- Ihneď po podaní injekcie nasadte bezpečnostný kryt na ihlu tak, aby zacvakol na svoje miesto.



- Injekčnú striekačku s ihlou vložte do pripravenej nádoby na odpad.

Ak použijete viac lieku Cablivi, ako máte

Predávkovanie je nepravdepodobné, pretože jedna injekčná liekovka obsahuje iba jednorazovú dávku. Povedzte svojmu lekárovi, ak si myslíte, že ste sa predávkovali.

Ak zabudnete použiť Cablivi

Ak vynecháte dávku, podajte ju len v prípade, že ešte neuplynulo 12 hodín od plánovaného termínu podania injekcie. Ak od termínu, kedy mala byť dávka podaná, uplynie viac ako 12 hodín, vynechanú dávku nepodávajte a podajte najbližšiu dávku vo zvyčajnom čase.

Ak prestanete používať Cablivi

Aby sa dosiahol maximálny prínos vašej liečby, je dôležité používať Cablivi podľa predpisu a tak dlho, ako vám to určí lekár. Poradíte sa so svojím lekárom predtým, ako zastavíte liečbu, pretože predčasné zastavenie liečby môže spôsobiť návrat vášho ochorenia.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ihneď kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov:

Dlhé alebo nadmerné krvácanie.

Váš lekár môže nariadiť dôkladné pozorovanie alebo zmenu vašej liečby.

V klinických štúdiách boli hlásené vedľajšie účinky s nasledujúcimi frekvenciami (častosť výskytu):

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- krvácanie d'asien
- horúčka
- únava
- bolesť hlavy
- krvácanie z nosa
- žihľavka

Časté (môžu postihovať najviac 1 z 10 ľudí)

- krvácanie z oka
- vracanie krvi
- prítomnosť krvi v stolici
- čierna, hustá stolica
- krvácanie v žalúdku
- krvácajúce hemoroidy
- krvácanie z konečníka
- reakcie v mieste podania injekcie: vyrážka, svrbenie a krvácanie
- krvácanie do mozgu prejavujúce sa rýchlym prepuknutím silnej bolesti hlavy, vracaním, oslabením vedomia, horúčkou, niekedy záchvatmi a stuhnutosťou alebo bolesťou v krku
- bolesť svalov
- cievna mozgová príhoda
- prítomnosť krvi v moči
- nadmerné menštruačné krvácanie
- krvácanie z pošvy
- vykašliavanie krvi
- dýchavičnosť
- tvorba modrín

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie

účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Cablivi

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Cablivi sa môže uchovávať pri teplote do 25 °C jednorazovo najviac po dobu 2 mesiacov, nie však po uplynutí dátumu expirácie. Cablivi neuchovávajte znova v chladničke potom, čo bol liek uchovávaný pri izbovej teplote. Nikdy nevystavujte teplotám nad 30 °C.

Nepoužívajte Cablivi, ak pred podaním spozorujete akékoľvek častice alebo sfarbenie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Cablivi obsahuje

- **Injekčná liekovka s práškom**
 - Liečivo je kaplacizumab.
 - Každá injekčná liekovka obsahuje 10 mg kaplacizumabu.
 - Ďalšie zložky sú sacharóza, bezvodá kyselina citrónová, dihydrát citrónanu trisodného a polysorbát 80.
- **Naplnená injekčná striekačka**
 - Naplnená injekčná striekačka obsahuje 1 ml vody na injekciu.

Ako vyzerá Cablivi a obsah balenia

Cablivi sa dodáva ako:

- biely prášok na injekčný roztok v sklenenej injekčnej liekovke a
- voda na injekciu v naplnenej injekčnej striekačke na rozpustenie prášku.

Po rozpustení prášku v rozpúšťadle je roztok číry, bezfarebný alebo mierne žltkastý.

Cablivi je dostupný v:

- jednorazových baleniach obsahujúcich 1 injekčnú liekovku s práškom – kaplacizumabom, 1 naplnenú injekčnú striekačku s rozpúšťadlom, 1 adaptér injekčnej liekovky, 1 ihlu a 2 tampóny namočené v alkohole
- multibaleniach, z ktorých každé obsahuje 7 jednorazových balení.
- viacdávkových baleniach, z ktorých každé obsahuje 7 injekčných liekoviek s práškom – kaplacizumabom, 7 naplnených injekčných striekačiek s rozpúšťadlom, 7 adaptérov injekčnej liekovky, 7 ihli a 14 tampónov namočených v alkohole.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Ablynx NV
Technologiepark 21

9052 Zwijnaarde
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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 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

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

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

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: +800 536389

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Intravenóznou bolusovú injekciu lieku Cablivi podávanú na začiatku liečby musí podávať zdravotnícky pracovník. Príprava dávky lieku Cablivi na intravenózne podanie sa musí vykonať rovnakým spôsobom ako pri subkutánnom podávaní (pozri Pokyny pre používanie, 1. až 9. krok, v časti 3).

Cablivi možno intravenózne podať napojením pripravenej injekčnej striekačky do Luerovho zámku intravenózných hadičiek alebo použitím vhodnej ihly. Hadičky možno prepláchnuť 0,9 % roztokom chloridu sodného.