

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Cablivi 10 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica praška sadrži 10 mg kaplacizumaba*.

Jedna napunjena štrcaljka otapala sadrži 1 ml vode za injekciju.

* kaplacizumab je humanizirano bivalentno nanotijelo proizvedeno u bakteriji *Escherichia coli* tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Bijeli liofilizirani prašak.

Otapalo je prozirna, bezbojna tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Cablivi je, u kombinaciji s izmjenom plazme i imunosupresijom, indiciran za liječenje odraslih i adolescenata od navršених 12 i više godina i tjelesne težine najmanje 40 kg koji su doživjeli epizodu stečene trombotične trombocitopenične purpure (engl. *acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*, aTTP).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Cablivi mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s trombotičnom mikroangiopatijom.

Doziranje

Prva doza

Intravenska injekcija od 10 mg kaplacizumaba prije izmjene plazme.

Sljedeće doze

Supkutana primjena 10 mg kaplacizumaba na dan nakon svake izmjene plazme tijekom trajanja liječenja dnevnom izmjenom plazme. Nakon prestanka liječenja dnevnom izmjenom plazme nastavlja se liječenje primjenom supkutane injekcije od 10 mg kaplacizumaba na dan tijekom 30 dana.

Ako na kraju ovog razdoblja postoje dokazi koji upućuju da se imunološka bolest nije povukla, preporučuje se prilagođavanje imunosupresivnog liječenja i nastavak dnevne primjene 10 mg kaplacizumaba supkutano sve dok se znakovi osnovne imunološke bolesti ne povuku (npr. održana normalizacija razine aktivnosti ADAMTS13).

U kliničkom razvojnem programu kaplacizumab se primjenjivao dnevno u trajanju do 71 dan uzastopno. Dostupni su podaci o ponovnom liječenju kaplacizumabom (vidjeti dio 5.1).

Propuštena doza

Prvu dozu kaplacizumaba treba primijeniti intravenski prije prve izmjene plazme. Ako se propusti primjena prve intravenske doze kaplacizumaba, a izmjena plazme je već primijenjena, prvu dozu kaplacizumaba ipak treba primijeniti intravenski nakon završetka izmjene plazme, a sljedeću dozu treba primijeniti supkutano sljedećeg dana prema uobičajenom rasporedu doziranja. Ako se propusti doza lijeka Cablivi, on se može primijeniti unutar sljedećih 12 sati. Ako je prošlo više od 12 sati od kad je doza trebala biti primijenjena, propuštena doza NE SMIJE se primijeniti, a sljedeću dozu treba primijeniti po uobičajenom rasporedu.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Vidjeti dio 4.4 za posebna razmatranja kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Starije osobe

Iako su podaci o primjeni kaplacizumaba u starijih osoba ograničeni, nema dokaza koji bi upućivali da je potrebna prilagodba doze ili posebne mjere opreza za starije bolesnike (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost kaplacizumaba u pedijatrijskoj populaciji nisu ustanovljene u kliničkim ispitivanjima. Doziranje lijeka Cablivi u adolescenata od navršених 12 i više godina i tjelesne težine najmanje 40 kg isto je kao u odraslih (vidjeti dio 5.2). Ne mogu se dati nikakve preporuke za doziranje lijeka Cablivi u pedijatrijskih bolesnika ispod 40 kg tjelesne težine.

Način primjene

Prvu dozu lijeka Cablivi potrebno je primijeniti intravenskom injekcijom. Sljedeće doze potrebno je primjenjivati supkutanom injekcijom u području abdomena.

Potrebno je izbjegavati primjenu injekcija u područje oko pupka i ne smiju se davati uzastopno u isti abdominalni kvadrant.

Bolesnici ili njegovatelji mogu injicirati lijek nakon odgovarajuće edukacije o pravilnoj primjeni supkutane injekcije.

Za upute o rekonstituciji lijeka Cablivi prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Krvarenje

Cablivi povećava rizik od krvarenja. Prijavljeni su slučajevi velikog krvarenja, uključujući krvarenje opasno po život i krvarenje sa smrtnim ishodom u bolesnika koji su primali kaplacizumab, uglavnom u onih koji su istodobno uzimali antitrombocitne lijekove ili antikoagulanse. Kaplacizumab treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s podležećim stanjima koja ih mogu učiniti sklonim većem riziku od krvarenja.

U slučaju klinički značajnog krvarenja liječenje lijekom Cablivi mora se prekinuti. Ako je potrebno, može se razmotriti primjena koncentrata von Willebrandovog faktora radi korekcije hemostaze. Cablivi se smije ponovno primijeniti samo nakon konzultacije s liječnikom s iskustvom u liječenju trombotične mikroangiopatije. Ako se Cablivi ponovno primijeni, treba strogo pratiti bolesnika radi znakova krvarenja.

Istodobna primjena oralnih antikoagulanasa, antitrombocitnih lijekova, trombolitičkih lijekova ili heparina

Rizik od krvarenja povećava se istodobnom primjenom lijeka Cablivi s lijekovima koji utječu na hemostazu i koagulaciju. Početak ili nastavak liječenja oralnim antikoagulansima (npr. antagonistima vitamina K ili direktnim oralnim antikoagulansima kao što su inhibitori trombina ili inhibitori faktora Xa), antitrombocitnim lijekovima, trombolitičkim lijekovima kao što su urokinaza i tkivni aktivator plazminogena (engl. *tissue plasminogen activator*, tPA) (npr. alteplaza) ili heparinom zahtijeva pažljivo razmatranje i strogo kliničko praćenje.

Bolesnici s koagulopatijama

Zbog potencijalno povećanog rizika od krvarenja, primjena lijeka Cablivi kod bolesnika s podležećim koagulopatijama (npr. hemofilija, drugi nedostaci faktora koagulacije) mora se provoditi pod strogim kliničkim praćenjem.

Bolesnici s planiranom kirurškom operacijom

Ako je za bolesnika planiran elektivni operativni zahvat, invazivni stomatološki zahvat ili druge invazivne intervencije, bolesniku se mora savjetovati da obavijesti liječnika ili stomatologa da koristi kaplacizumab te se preporuča obustaviti liječenje najmanje 7 dana prije planirane intervencije. Bolesnik također mora obavijestiti liječnika koji nadzire liječenje kaplacizumabom o planiranom zahvatu. Nakon što prestane rizik od kirurškog krvarenja i nastavi se liječenje kaplacizumabom, bolesnika treba strogo pratiti radi znakova krvarenja.

Ako je potreban hitan operativni zahvat, preporuča se primjena koncentrata von Willebrandovog faktora radi korekcije hemostaze.

Teško oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena službena ispitivanja s lijekom kaplacizumab kod bolesnika s teškim akutnim ili kroničnim oštećenjem jetre i nema dostupnih podataka o primjeni kaplacizumaba kod tih bolesnika. Primjena lijeka Cablivi kod ove populacije zahtijeva procjenu omjera koristi i rizika i strogo kliničko praćenje.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija u kojima se procjenjuje primjena kaplacizumaba s oralnim antikoagulansima (npr. antagonistima vitamina K, izravnim oralnim antikoagulansima kao što su inhibitori trombina ili inhibitori faktora Xa), antitrombocitnim lijekovima, trombolitičkim lijekovima kao što su urokinaza i tPA (npr. alteplaza) ili heparinom (vidjeti dio 4.4 *Istodobna primjena oralnih antikoagulanasa, antitrombocitnih lijekova, trombolitičkih lijekova ili heparina*).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni kaplacizumaba kod trudnica. Ispitivanja na zamorcima nisu pokazala utjecaj kaplacizumaba na ženke i fetuse (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Cablivi tijekom trudnoće.

Dojenje

Nema podataka o primjeni kaplacizumaba kod dojilja. Nije poznato izlučuje li se kaplacizumab u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dijete.

Potrebno je odlučiti treba li prestati s dojenjem ili prestati s liječenjem / suzdržati se od liječenja, uzimajući pritom u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Utjecaj kaplacizumaba na plodnost kod ljudi nije poznat. U ispitivanjima toksičnosti na životinjama nije uočen utjecaj kaplacizumaba na parametre muške i ženske plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Cablivi ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave u kliničkim ispitivanjima TITAN i HERCULES bile su epistaksa, glavobolja i krvarenje iz desni. Najčešća ozbiljna nuspojava bila je epistaksa.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su navedene u nastavku prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti pojave nuspojava definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Popis nuspojava u ispitivanjima TITAN i HERCULES

MedDRA Organski sustav	Vrlo često	Često
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Moždani infarkt
Poremećaji oka		Krvarenje iz oka*
Krvožilni poremećaji		Hematom*
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Epistaksa*	Dispneja, hemoptiza*
Poremećaji probavnog sustava	Krvarenje iz desni*	Hematemeza*, hematohezija i melena*, krvarenje u gornjem dijelu probavnog sustava*, krvarenje hemeroida*, krvarenje iz rektuma*, hematom abdominalne stijenke*
Poremećaji kože i potkožnog	Urtikarija	

MedDRA Organski sustav	Vrlo često	Često
tkiva		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Mijalgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Hematurija*
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		Menoragija*, vaginalno krvarenje*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Pireksija, umor	Krvarenje na mjestu injekcije*, svrbež na mjestu injekcije, eritem na mjestu injekcije, reakcija na mjestu injekcije
Ozljeede, trovanja i proceduralne komplikacije		Subarahnoidno krvarenje*

*Događaji povezani s krvarenjem: vidjeti u nastavku

Opis odabranih nuspojava

Krvarenje

U kliničkim ispitivanjima, krvarenja su se događala u različitim organskim sustavima neovisno o trajanju liječenja. Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi velikog krvarenja, uključujući krvarenje opasno po život i krvarenje sa smrtnim ishodom u bolesnika koji su primali kaplacizumab, uglavnom u onih koji su istodobno uzimali antitrombocitne lijekove ili antikoagulanse. U slučaju klinički značajnog krvarenja, razmotrite mjere opisane u dijelu 4.4 i 4.9.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, na temelju farmakološkog djelovanja kaplacizumaba, postoji mogućnost za povećani rizik od krvarenja. Preporuča se strogo praćenje na znakove i simptome krvarenja. (vidjeti dio 4.4).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali antitrombotici, ATK oznaka: B01AX07.

Mehanizam djelovanja

Kaplaćizumab je humanizirano bivalentno nanotijelo koje se sastoji od dvije identične humanizirane gradivne sastavnice (PMP12A2hum1) genetski povezane trialaninskom vezom, a koje cilja domenu A1 von Willebrandovog faktora i inhibira interakciju između von Willebrandovog faktora i trombocita. Na taj način, kaplaćizumab sprječava masivnu adheziju trombocita posredovanu von Willebrandovim faktorom koja je karakteristična za aTTP. Također utječe na raspoloživost von

Willebrandovog faktora i dovodi do prolaznog smanjenja ukupnih razina antigena von Willebrandovog faktora te istodobnog smanjenja razina faktora VIII:C tijekom liječenja.

Farmakodinamički učinci

Inhibicija ciljnog proteina

Farmakološki učinak kaplacizumaba na inhibiciju ciljnog proteina procijenjen je pomoću dva biomarkera za aktivnost von Willebrandovog faktora; nakupljanje trombocita inducirano ristocetinom (RIPA) i kofaktorom ristocetina (RICO). Na kaplacizumabom uzrokovanu potpunu inhibiciju nakupljanja trombocita posredovanog von Willebrandovim faktorom ukazivao je pad razine RIPA ispod 10 % i RICO-a ispod 20 %. Sva klinička ispitivanja s kaplacizumabom pokazala su brzo smanjenje razina RIPA i/ili RICO-a nakon početka liječenja s povratkom na početne razine unutar 7 dana od prestanka primjene lijeka. Supkutane doze od 10 mg u bolesnika s aTTP potakle su potpunu inhibiciju nakupljanja trombocita posredovanog von Willebrandovim faktorom, kao što je to dokazano razinama RICO od < 20% tijekom cijelog trajanja liječenja.

Raspoloživost ciljnog proteina

Farmakološki učinak kaplacizumaba na raspoloživost ciljnog proteina mjerena je pomoću antigena von Willebrandovog faktora i aktivnosti faktora VIII (faktor VIII:C) kao biomarkera. Nakon ponovljene primjene kaplacizumaba, u ispitivanjima je uočeno smanjenje razina antigena von Willebrandovog faktora za 30-50%, a maksimum je dosegnut unutar 1-2 dana liječenja. Budući da von Willebrandov faktor djeluje kao nosač za faktor VIII, smanjenje razine antigena von Willebrandovog faktora rezultiralo je sličnim smanjenjem razine faktora VIII:C. Smanjenje razina antigena von Willebrandovog faktora i faktora VIII:C bilo je prolazno i vratilo su se na početnu vrijednost nakon prestanka liječenja.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost kaplacizumaba u odraslih s epizodama aTTP-a ustanovljene su u 3 randomizirana kontrolirana ispitivanja: ALX0681-C301 „HERCULES“ ispitivanju faze III, ALX0681-C302 „Post-HERCULES“ ispitivanju faze III i ALX-0681-2.1/10 „TITAN“ ispitivanju faze II.

Djelotvornost

Ispitivanje ALX0681-C301 (HERCULES)

U ovom dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju, bolesnici s epizodama aTTP-a randomizirani su 1:1 za primanje kaplacizumaba ili placeba nastavno na dnevnu izmjenu plazme i imunosupresiju. Bolesnici su primili jednu intravensku bolus injekciju 10 mg kaplacizumaba ili placeba prije prve izmjene plazme u ispitivanju. Nakon toga su svakodnevno primali supkutanu injekciju 10 mg kaplacizumaba ili placeba nakon dovršetka svake izmjene plazme tijekom razdoblja liječenja dnevnom izmjenom plazme te 30 dana nakon toga. Ako je nakon završetka ovog razdoblja liječenja još uvijek postojao dokaz aktivnosti osnovne bolesti (što je pokazatelj neposrednog rizika za ponavljanje bolesti), liječenje se moglo produžiti u tjednim razdobljima do najviše 4 tjedna uz prilagodbu imunosupresije. Ako se bolest ponovila tijekom razdoblja liječenja ispitivanim lijekom, bolesnici su prebačeni u otvoreno liječenje kaplacizumabom. Ponovno su liječeni tijekom razdoblja trajanja izmjene plazme i 30 dana nakon toga. Ako je nakon završetka ovog razdoblja liječenja postojao dokaz o aktivnosti osnovne bolesti, liječenje kaplacizumabom moglo se produžavati u tjednim razdobljima do najviše 4 tjedna uz optimalnu prilagodbu imunosupresije. Bolesnici su praćeni 1 mjesec nakon prestanka liječenja. U slučaju ponavljanja bolesti tijekom razdoblja praćenja (tj. nakon što je prestala primjena svih lijekova), nije bilo ponovne primjene ispitivanog lijeka i ponovljena bolest se liječila u skladu sa standardima liječenja.

U ovom je ispitivanju randomizirano 145 bolesnika koji su doživjeli epizodu aTTP-a (72 za kaplacizumab i 73 za placebo). Bolesnici su imali između 18 i 79 godina, a srednja dob bila je 46 godina. Polovica bolesnika doživjela je prvu epizodu aTTP-a. Karakteristike bolesti na početku ispitivanja bile su tipične za aTTP.

Medijan trajanja liječenja kaplacizumabom u dvostruko slijepom razdoblju bio je 35 dana.

Liječenje kaplacizumabom rezultiralo je statistički značajnim smanjenjem vremena do odgovora u broju trombocita ($p < 0,01$). Bolesnici liječeni kaplacizumabom imali su 1,55 puta veću vjerojatnost da postignu odgovor u broju trombocita u bilo kojoj zadanoj vremenskoj točki u odnosu na bolesnike koji su primili placebo.

Liječenje kaplacizumabom rezultiralo je 74%-tnim smanjenjem kompozitne mjere ishoda koja se sastoji od postotka bolesnika sa smrtnim ishodom povezanim s aTTP-om (0/72; placebo 3/73), pogoršanjem aTTP-a (3/72; placebo 28/73) ili barem jednim velikim tromboembolijskim događajem tijekom liječenja ispitivanim lijekom (6/72; placebo 6/73) ($p < 0,0001$). Nije bilo smrtnih ishoda u skupini liječenoj kaplacizumabom, dok su u skupini koja je primala placebo bila 3 smrtna ishoda.

Omjer bolesnika s ponavljanjem aTTP-a (pogoršanjem ili recidivom) u ukupnom razdoblju ispitivanja (uključujući razdoblje praćenja u trajanju od 28 dana nakon prestanka uzimanja ispitivanog lijeka) bio je 67 % manji u skupini liječenoj kaplacizumabom (9/72; recidiv : 6/72) u odnosu na skupinu koja je primala placebo (28/73; recidiv 0/73) ($p < 0,001$).

Niti jedan bolesnik liječen kaplacizumabom (0/72) nije bio rezistentan na liječenje (definirano kao odsustvo udvostručenja broja trombocita nakon 4 dana standardnog liječenja i povišenog LDH) u usporedbi s tri bolesnika liječena placebom (3/73).

Liječenje kaplacizumabom rezultiralo je smanjenjem prosječnog broja dana primjene izmjene plazme, korištenog volumena plazme, prosječnog trajanja boravka na odjelu za intenzivnu njegu i prosječnog trajanja hospitalizacije tijekom razdoblja liječenja ispitivanim lijekom.

Tablica 2. Sažetak broja dana izmjene plazme (PE), ukupno korištenog volumena plazme, trajanje hospitalizacije i broj dana na odjelu za intenzivnu njegu u ITT populaciji

		Placebo	Kaplaceizumab
Broj dana izmjene plazme (dani)	N srednja vrijednost (SE)	73 9,4 (0,81)	71 5,8 (0,51)
Ukupno korišten volumen plazme (litra)	N srednja vrijednost (SE)	73 35,93 (4,17)	71 21,33 (1,62)
Trajanje hospitalizacije (dani)	N srednja vrijednost (SE)	73 14,4 (1,22)	71 9,9 (0,70)
Broj dana na odjelu za intenzivnu njegu	N srednja vrijednost (SE)	27 9,7 (2,12)	28 3,4 (0,40)

N: broj procijenjenih bolesnika; SE: standardna pogreška;

Ispitivanje ALX0681-C302 (Post-HERCULES)

Ispitivanje Post-HERCULES bilo je 36-mjesečno ispitivanje praćenja iz ispitivanja HERCULES (ishodišnog ispitivanja) faze III za procjenu dugoročnih ishoda, kao i sigurnosti i djelotvornosti ponovne primjene kaplaceizumaba u bolesnika koji su doživjeli recidiv aTTP-a. Sveukupno, 104 od 108 bolesnika koji su završili ishodišno ispitivanje (75 koji su primali kaplaceizumab u ispitivanju HERCULES, od kojih 49 nije imalo recidive aTTP-a prije uključivanja u ispitivanje Post-HERCULES i 29 koji su primili samo standardno liječenje u ispitivanju HERCULES) ušli su u ispitivanje Post-HERCULES u kojem su bolesnici dolazili na posjete dva puta godišnje. Bolesnici su mogli

primati u otvorenom ispitivanju kaplacizumab za liječenje recidiva aTTP-a zajedno sa standardnim liječenjem.

Sveukupno, 19 bolesnika imalo je barem 1 recidiv aTTP-a, a šest bolesnika imalo je drugi recidiv. Kod bolesnika liječenih kaplacizumabom zbog recidiva, svi događaji aTTP-a iz prve epizode recidiva su se povukli ili su se povlačili na kraju ispitivanja.

Ukupni sigurnosni profil ponovnog liječenja kaplacizumabom bio je u skladu s onim opaženim u drugim kliničkim ispitivanjima aTTP-a.

Imunogenost

U kliničkim ispitivanjima, do 11 % bolesnika razvilo je tijekom ispitivanja protutijela na lijek (engl. *anti-drug antibodies*, ADA). Nije uočen utjecaj na kliničku djelotvornost i nisu pronađeni ozbiljni štetni događaji koji bi bili povezani s tim ADA odgovorima.

Pedijatrijska populacija

Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni i dio 5.2 za rezultate ispitivanja modeliranjem i simulacijom za pedijatrijske bolesnike. Nema kliničkih podataka za pedijatrijske bolesnike.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika kaplacizumaba ispitivana je u zdravih ispitanika nakon jedne intravenske infuzije i nakon jedne i ponovljenih supkutanih injekcija. Farmakokinetika u bolesnika s aTTP-om ispitivana je nakon jedne intravenske injekcije i ponovljenih supkutanih injekcija.

Farmakokinetika kaplacizumaba pokazala se kao neproporcionalna dozi i ovisila je o raspoloživosti ciljnog proteina. U zdravih dobrovoljaca koji su primili 10 mg kaplacizumaba supkutano jednom dnevno, najviša koncentracija uočena je 6-7 sati nakon primijenjene doze, a stanje dinamičke ravnoteže postignuto je nakon prve primjene uz minimalnu akumulaciju.

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene, kaplacizumab se brzo i gotovo u potpunosti apsorbirao (procjena je $F > 0,901$) u sistemsku cirkulaciju.

Distribucija

Nakon apsorpcije, kaplacizumab se veže na svoj ciljni protein i distribuira do dobro perfundiranih organa. U bolesnika s aTTP-om, središnji volumen distribucije bio je procijenjen na 6,33 L.

Biotransformacija/eliminacija

Farmakokinetika kaplacizumaba ovisi o ekspresiji ciljanog von Willebrandovog faktora. Više razine antigena von Willebrandovog faktora, kao što je to slučaj kod bolesnika s aTTP-om povećavaju udio kompleksa lijek-ciljni protein zadržanog u cirkulaciji. Poluvijek kaplacizumaba je stoga ovisan o koncentraciji i razini ciljanog proteina. Pretpostavlja se da se kaplacizumab vezan s ciljnim proteinom katabolizira u jetri, a nevezani kaplacizumab eliminira putem bubrega.

Svojstva u posebnim skupinama

Farmakokinetika kaplacizumaba je određena pomoću populacijske farmakokinetičke analize. Tjelesna težina je utjecala na farmakokinetiku kaplacizumaba (vidjeti ispod, Pedijatrijska populacija). Ispitivane su i razlike u različitim podskupinama. U ispitivanim populacijama; spol, dob, krvna grupa i rasa nisu utjecali na farmakokinetiku kaplacizumaba u klinički značajnoj mjeri.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Nisu provedena službena ispitivanja utjecaja oštećenja funkcije bubrega ili jetre na farmakokinetiku kaplacizumaba. U populacijskom PK/PD modelu, funkcija bubrega (CRCL) imala je statistički značajan utjecaj koji je rezultirao ograničenim povećanjem predviđene izloženosti (AUCss) kod teškog oštećenja funkcije bubrega. U kliničkim ispitivanjima bolesnika s TTP-om, bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega nizu pokazali dodatni rizik od štetnih događaja.

Pedijatrijska populacija

Na temelju objedinjenih podataka iz kliničkih ispitivanja u odraslih, razvijen je populacijski farmakokinetički/farmakodinamički (PK/PD) model koji opisuje interakcije između kaplacizumaba i antigena von Willebrandovog faktora (vWF:Ag) u različitim populacijama odraslih nakon intravenske i supkutane primjene kaplacizumaba u različitim dozama. Za djecu u dobi od 2 godine do ispod 18 godina, napravljene su simulacije na temelju ovog PK/PD modela koji predviđa da će izloženost i supresija vWF:Ag očekivano biti slični onima u odraslih kad se doza 10 mg/dan primjenjuje u djece s tjelesnom težinom ≥ 40 kg i kad se 5 mg/dan primjenjuje u djece s tjelesnom težinom < 40 kg.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sukladno mehanizmu djelovanja, u toksikološkim ispitivanjima kaplacizumaba zamijećena je povećana sklonost krvarenju kod zamoraca (hemoragično supkutano tkivo na mjestima primjene) i makaki majmuna (hemoragično supkutano tkivo na mjestima primjene, krvarenje iz nosa, pretjerano menstrualno krvarenje, hematoma na mjestu hvata kod životinja ili eksperimentalnih postupaka, produljeno krvarenje na mjestima primjene). Nadalje, farmakološki vezano smanjenje antigena von Willebrandovog faktora i posljedično faktora VIII:C, uočeno je kod makaki majmuna i u manjoj mjeri za faktor VIII:C kod zamoraca.

Ispitivanje embriofetalnog razvoja provedeno je na zamorcima i nisu prijavljeni znaci toksičnosti. Toksikokinetička ispitivanja praćenja kod skotnih zamoraca procijenjivala su izloženost kaplacizumabu ženki i fetusa. Rezultati su pokazali izloženost kaplacizumabu kod ženki i u mnogo manjoj mjeri kod fetusa bez prijavljenih učinaka na fetalni razvoj. Izoženost fetusa kaplacizumabu kod primata i ljudi je i dalje nejasna jer se smatra da proteini kojima nedostaje Fc dio ne prolaze slobodno placentnu membranu.

Nisu provedena ispitivanja za procjenu mutagenog potencijala kaplacizumaba, jer takva ispitivanja nisu relevantna za biološke lijekove. Na temelju procjene kancerogenog rizika, smatralo se da nisu potrebna ispitivanja s tom svrhu.

Ciljana ispitivanja na životinjama za procjenu učinaka kaplacizumaba na mušku i žensku plodnost još nisu provedena. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza kod makaki majmuna nije uočen utjecaj kaplacizumaba na parametre plodnosti u mužjaka (veličina testisa, funkcija spermija, histopatološka analiza testisa i epididimisa) i ženki (histopatološka analiza reproduktivnih organa, periodična vaginalna citologija).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

Saharoza
Citratna kiselina, bezvodna (E 330)
Trinatrijev citrat dihidrat (E 331)
Polisorbat 80

Otapalo

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

5 godine.

Rekonstituirana otopina

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je tijekom 4 sata na 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda rekonstituiranja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek se mora odmah upotrijebiti.

Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cablivi se može čuvati na temperaturi do najviše 25 °C tijekom jednokratnog razdoblja u trajanju do 2 mjeseca, ali ne dulje od roka valjanosti. Nemojte vraćati Cablivi na čuvanje u hladnjaku nakon čuvanja na sobnoj temperaturi.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak

Bočica (staklo tipa I) s čepom (butilna guma), prstenom (aluminij) i kapicom (polipropilen) koja sadrži 10 mg kaplacizumaba.

Otapalo

Napunjena štrcaljka (stakleni uložak, staklo tipa I, zatvoren bromobutilnim gumenim čep) s 1 ml vode za injekcije.

Veličina pakiranja

- Pojedinačno pakiranje sadrži 1 bočicu s praškom, 1 napunjenu štrcaljku s otapalom, 1 nastavak za bočicu, 1 iglu, hipodermalnu (30 G) i 2 jastučića natopljena alkoholom.
- Višestruko pakiranje sadrži 7 pojedinačnih pakiranja.
- Višedozno pakiranje sadrži 7 staklenih bočica s praškom, 7 napunjenih štrcaljki s otapalom, 7 nastavaka za bočicu, 7 igala, hipodermalnih (30 G) i 14 jastučića natopljenih alkoholom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Za intravensku i supkutanu primjenu rekonstituirajte prašak sadržan u bočici pomoću nastavka koristeći cjelokupan sadržaj otapala iz napunjene štrcaljke. Otapalo se mora dodavati polagano i lagano miješati kako bi se izbjeglo stvaranje pjene. Ostavite bočicu s postavljenom štrcaljkom da odstoji 5 minuta na sobnoj temperaturi.

Rekonstituirana otopina je prozirna, bezbojna ili blago žućkasta. Mora se vizualno pregledati kako bi se isključila prisutnost vidljivih čestica. Nemojte koristiti otopinu koja sadrži čestice.

Prebacite cijeli volumen rekonstituirane otopine natrag u staklenu štrcaljku i odmah primijenite cijeli volumen štrcaljke (vidjeti dio 6.3).

Cablivi je namijenjen samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. kolovoza 2018.
Datum posljednje obnove odobrenja: 17. travnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja u promet lijeka Cablivi u svakoj državi članici, nositelj odobrenja mora dogovoriti s nadležnim nacionalnim tijelom sadržaj i oblik kartice s upozorenjima za bolesnike, uključujući sredstva komunikacije, način distribucije te sve ostale aspekte programa.

Nositelj odobrenja mora osigurati da u svakoj državi članici na čijem se tržištu lijek Cablivi nalazi, svi bolesnici i njihovi skrbnici za koje se očekuje da će koristiti Cablivi imaju dostupnu karticu s upozorenjima za bolesnike koja sadrži sljedeću ključnu poruku:

- Kako bi smanjili rizik od ozbiljnog krvarenja posebice u hitnim situacijama (npr. nesreća) morate obavijestiti liječnika o blokadi von Willebrandovog faktora ovim lijekom

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Cablivi 10 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
kaplacizumab

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica s praškom sadrži 10 mg kaplacizumaba.
Jedna napunjena štrcaljka otapala sadrži 1 ml vode za injekcije.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, bezvodna citratna kiselina, trinatrijev citrat dihidrat, polisorbit 80.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Sadržaj:

1 bočica s praškom
1 štrcaljka s otapalom
1 sterilni nastavak za bočicu
1 sterilna igla
2 jastučića natopljena alkoholom

Sadržaj:

7 bočica s praškom
7 štrcaljki s otapalom
7 sterilnih nastavaka za bočicu
7 sterilnih igala
14 jastučića natopljenih alkoholom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku i supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cablivi se može čuvati na sobnoj temperaturi (ne iznad 25 °C) u jednokratnom razdoblju do 2 mjeseca.

Datum vađenja iz hladnjaka: _____

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde, Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Cablivi

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****Višestruko pakiranje (sadrži plavi okvir)****1. NAZIV LIJEKA**

Cablivi 10 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
kaplacizumab

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica s praškom sadrži 10 mg kaplacizumaba.
Jedna napunjena štrcaljka otapala sadrži 1 ml vode za injekcije.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, bezvodna citratna kiselina, trinatrijev citrat dihidrat, polisorbit 80.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Višestruko pakiranje: 7 jednodoznih setova u pojedinačnom pakiranju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku i supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cablivi se može čuvati na sobnoj temperaturi (ne iznad 25 °C) u jednokratnom razdoblju do 2 mjeseca.

Datum vađenja iz hladnjaka: _____

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/18/1305/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Cablivi

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**UNUTARNJA KUTIJA****Višestruko pakiranje (bez plavog okvira)****1. NAZIV LIJEKA**

Cablivi 10 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
kaplacizumab

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica s praškom sadrži 10 mg kaplacizumaba.
Jedna napunjena štrcaljka otapala sadrži 1 ml vode za injekcije.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, bezvodna citratna kiselina, trinatrijev citrat dihidrat, polisorbit 80.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Sadržaj:

- 1 bočica s praškom
- 1 štrcaljka s otapalom
- 1 sterilni nastavak za bočicu
- 1 sterilna igla
- 2 jastučića natopljena alkoholom

Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku i supkutanu primjenu.
Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cablivi se može čuvati na sobnoj temperaturi (ne iznad 25 °C) u jednokratnom razdoblju do 2 mjeseca.

Datum vađenja iz hladnjaka: _____

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1305/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Cablivi

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Cablivi 10 mg prašak za otopinu za injekciju
kaplacizumab
i.v. i s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA ŠTRCALJKI S OTAPALOM

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za Cablivi

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

1 ml vode za injekcije

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Cablivi 10 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju kaplacizumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Cablivi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Cablivi
3. Kako primjenjivati Cablivi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Cablivi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Cablivi i za što se koristi

Cablivi sadrži djelatnu tvar kaplacizumab. Upotrebljava se za liječenje epizode **stečene trombotične trombocitopenične purpure** u odraslih i adolescenata od navršених 12 i više godina i tjelesne težine najmanje 40 kg. To je rijedak poremećaj zgrušavanja krvi kod kojeg se ugrušci formiraju u malim krvnim žilama. Ti ugrušci mogu blokirati krvne žile i oštetiti mozak, srce, bubrege i ostale organe. Cablivi sprječava stvaranje tih ugrušaka tako što zaustavlja nakupljanje trombocita. Na taj način Cablivi smanjuje rizik da se druga epizoda stečene trombotične trombocitopenične purpure pojavi ubrzo nakon prve.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Cablivi

Nemojte primjenjivati Cablivi

- ako ste alergični na kaplacizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ako:

- pretjerano krvarite ili osjetite neuobičajene simptome kao što su glavobolja, nedostatak zraka, umor ili nesvjestica što može ukazati na ozbiljno unutarnje krvarenje. Vaš liječnik Vas može zatražiti da prekinete liječenje. Liječnik će Vam reći kada možete ponovno započeti liječenje.
- uzimate lijekove koji se koriste za prevenciju nastanka ili za liječenje krvnih ugrušaka kao što su varfarin, heparin, rivaroksaban, apiksaban. Vaš liječnik će odlučiti kako Vas treba liječiti.
- uzimate antitrombotične lijekove kao što je acetilsalicilna kiselina, ili niskomolekularni heparin (što sprječava stvaranje ugrušaka). Vaš liječnik će odlučiti kako Vas treba liječiti.
- imate poremećaj zgrušavanja krvi kao što je hemofilija. Vaš liječnik će odlučiti kako Vas treba liječiti.
- imate teško smanjenje funkciju jetre. Vaš liječnik će odlučiti kako Vas treba liječiti.
- pripremate se za operaciju ili stomatološki zahvat. Vaš liječnik će odlučiti može li se zahvat odgoditi ili morate prestati uzimati Cablivi prije operacije ili stomatološkog zahvata.

Djeca i adolescenti

Cablivi se ne preporučuje u djece mlađe od 12 godina i ispod 40 kg tjelesne težine.

Drugi lijekovi i Cablivi

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Također recite svom liječniku ako uzimate antikoagulanse kao što su antagonisti vitamina K, rivaroksaban ili apiksaban koji se koriste za liječenje krvnih ugrušaka ili antitrombocitne lijekove kao što su acetilsalicilna kiselina ili niskomolekularni heparin za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka.

Trudnoća i dojenje

Obavijestite svog liječnika ako ste trudni ili planirate trudnoću. Cablivi se ne preporučuje tijekom trudnoće.

Obavijestite svog liječnika ako dojite. Vaš liječnik će Vam savjetovati trebate li prekinuti dojenje ili prestati primjenjivati Cablivi, uzevši pritom u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja lijekom Cablivi za Vas.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da Cablivi utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Cablivi sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Cablivi

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječenje lijekom Cablivi započinje liječnik s iskustvom u liječenju poremećaja krvi.

Preporučeno liječenje je

- **prva doza**
 - 1 bočica primijenjena injekcijom u venu od strane zdravstvenog radnika
 - lijek će se dati prije početka izmjene plazme.
- **sljedeće doze:**
 - 1 bočica jednom dnevno primijenjena kao potkožna (supkutana) injekcija (primjena pod kožu u predjelu trbuha)
 - potkožna injekcija primijenit će se nakon svake dnevne izmjene plazme
 - nakon što se liječenje dnevnim izmjenama plazme završi, liječenje lijekom Cablivi će se nastaviti najmanje 30 dana primjenom 1 bočice potkožnom injekcijom jednom dnevno.
 - Vaš liječnik može tražiti da nastavite dnevno liječenje sve dok se postojeći znaci Vaše bolesti ne povuku.

Vaš liječnik može odlučiti da si sami primjenjujete injekcije lijeka Cablivi ili da Vam ih primjenjuje Vaš njegovatelj. U tom slučaju, liječnik ili zdravstveni radnik će Vas ili Vašeg njegovatelja educirati kako primijeniti Cablivi.

Upute za upotrebu

Prvu injekciju lijeka Cablivi u venu mora primijeniti zdravstveni radnik. Upute za zdravstvene radnike o tome kako primijeniti injekciju lijeka Cablivi u venu nalazi se na kraju ovih uputa.

Za svaku injekciju upotrijebite paket s novim setom za pripremu injekcije s otopinom. Nemojte pokušati primijeniti injekciju lijeka Cablivi dok Vas zdravstveni radnik nije naučio kako da to učinite. Nikada ne koristite isti set za primjenu druge injekcije.

Korak 1 - Čišćenje

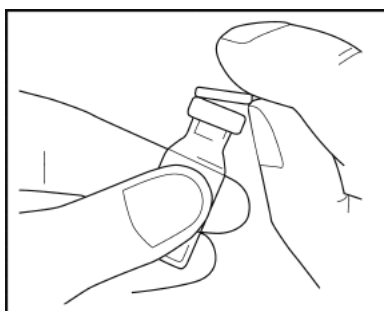
- Temeljito operite ruke sapunom i vodom.
- Pripremite čistu ravnu podlogu na koju ćete staviti pakiranje sa setom.
- Imajte spremnik za odlaganje pri ruci.

Korak 2 - Prije upotrebe

- Uvjerite se da je paket sa setom cjelovit.
- **Provjerite rok valjanosti.** Nemojte upotrijebiti ako je prošao rok valjanosti.
- Nemojte upotrijebiti set ako su pakiranje ili sadržaj u njemu oštećeni.
- Postavite sve dijelove seta na čistu ravnu podlogu.
- Ako set nije bio čuvan na sobnoj temperaturi, pustite da bočica i injekcija dosegnu sobnu temperaturu (15°C – 25°C) tako što ćete ih ostaviti nekoliko minuta na sobnoj temperaturi. Nemojte ih zagrijavati ni na koji drugi način.

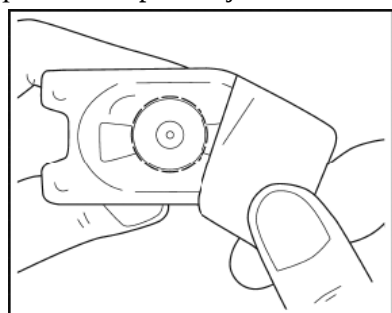
Korak 3 - Dezinficiranje gumenog čepa

- Uklonite plastičnu *flip-off* kapicu s bočice. Nemojte upotrebljavati bočicu na kojoj nedostaje zelena plastična kapica.
- Očistite izloženi gumeni čep jednim od jastučića natopljenih alkoholom priloženih u pakiranju i pustite da se osuši par sekundi.
- Nakon čišćenja nemojte dodirivati gumeni čep niti dodirivati njime druge površine.

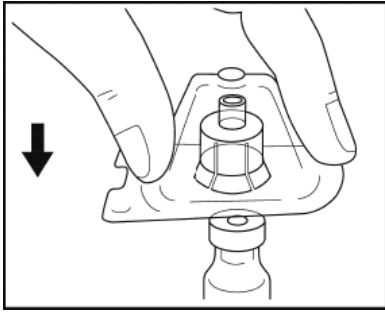


Korak 4 - Postavljanje nastavka

- Uzmite pakiranje nastavka za bočicu i uklonite papirni pokrov. Ostavite nastavak u otvorenom plastičnom pakiranju. Sam nastavak nemojte dodirivati.

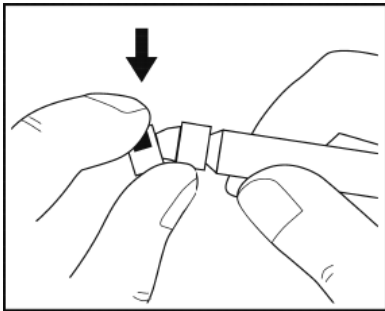


- Postavite nastavak na bočicu ne vadeći ga iz plastičnog pakiranja. Čvrsto pritisnite kako bi nastavak kliknuo na svoje mjesto, a šiljasti vrh nastavka probio čep. Nastavak postavljen na bočicu **ostavite i dalje u njegovom plastičnom pakiranju.**



Korak 5 - Priprema štrcaljke

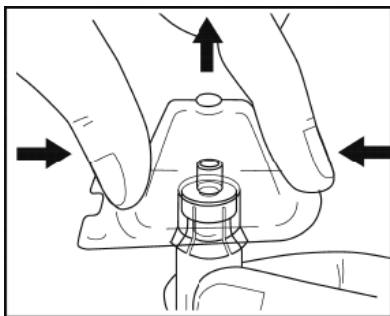
- Dok držite štrcaljku u jednoj ruci, drugom rukom odlomite bijelu kapicu.
- Nemojte upotrijebiti štrcaljku ako bijela kapica nedostaje ili je labava ili oštećena.



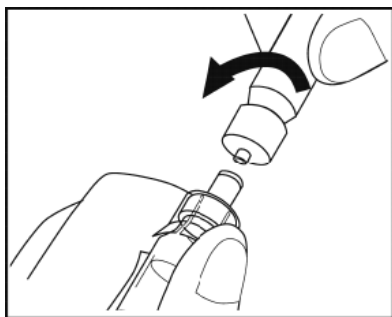
- **Nemojte dodirivati** vrh štrcaljke niti dodirivati njime druge površine.
- Postavite štrcaljku na čistu ravnu površinu.

Korak 6 - Spajanje štrcaljke na nastavak i bočicu

- Uzmite bočicu s postavljenim nastavkom.
- Uklonite plastično pakiranje s nastavka tako da držite bočicu jednom rukom, a drugom rukom pritisnete s obje strane pakiranje nastavka, i zatim povučete pakiranje prema gore. Pazite da nastavak ne izađe iz bočice.

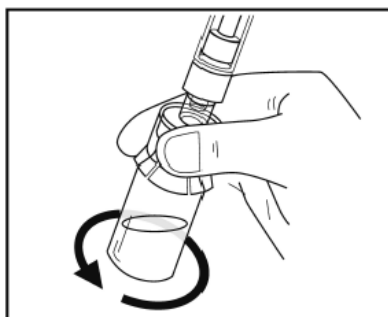
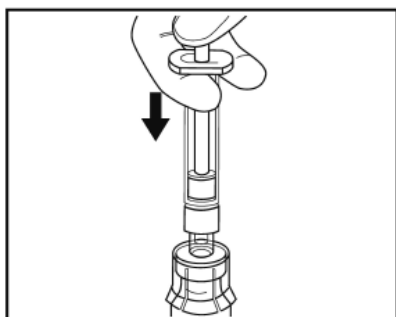


- Držite u jednoj ruci nastavak s postavljenom bočicom. Postavite vrh štrcaljke na priključak nastavka bočice.
- Lagano pričvrstite štrcaljku na nastavak tako što ćete je zaokrenuti u smjeru kazaljke na satu do kraja.



Korak 7 - Priprema otopine

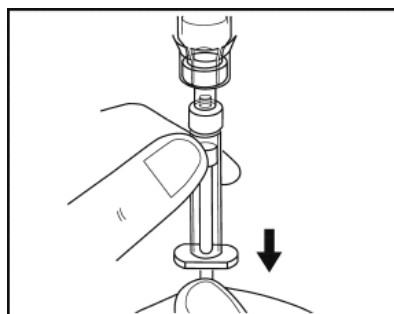
- Držite bočicu u okomitom položaju na podlozi sa štrcaljkom usmjerenom prema dolje.
- Lagano gurnite klip štrcaljke prema dolje sve dok se štrcaljka ne isprazni. Nemojte uklanjati štrcaljku iz bočice.
- Sa štrcaljkom i dalje priključenom na nastavak bočice, lagano vrtite bočicu s pričvršćenom štrcaljkom sve dok se prašak ne otopi. Izbjegavajte pjenu. **Nemojte tresti** bočicu.



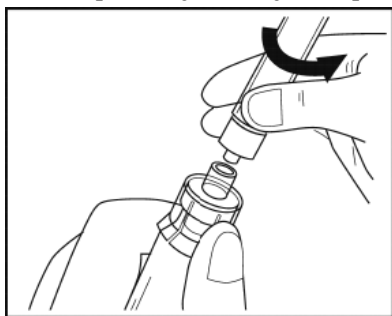
- Ostavite bočicu s pričvršćenom štrcaljkom **5 minuta** na sobnoj temperaturi kako bi omogućili potpuno otapanje lijeka. Klip štrcaljke se može podizati sam od sebe - to je normalno.
- Nakon tih 5 minuta, odmah prijedite na 8. korak.

Korak 8 - Izvlačenje otopine

- **Provjerite otopinu** kako biste isključili prisutnost čestica. Sav prašak mora biti otopljen, a otopina mora biti prozirna.
- Lagano pritisnite klip štrcaljke u potpunosti prema dolje.
- Okrenite cijelu bočicu, nastavak i štrcaljku naopako.
- Dok sve držite u okomitom položaju, lagano povucite klip kako bi prebacili svu otopinu u štrcaljku. Nemojte tresti.



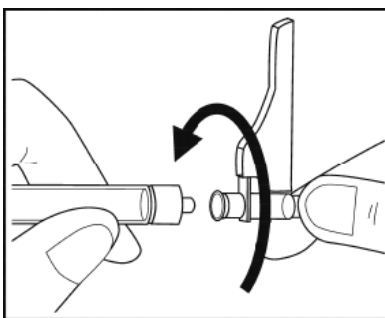
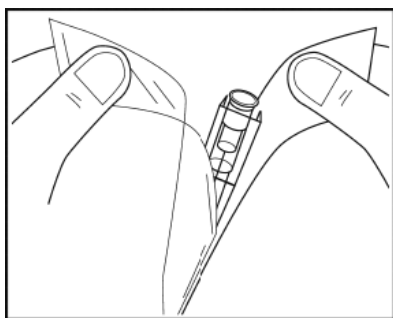
Korak 9 - Pripremanje štrcaljke za primjenu



- Okrenite sve zajedno - bočicu s nastavkom i štrcaljkom - ravno prema gore (sa štrcaljkom na vrhu). Odvojite napunjenu štrcaljku s nastavka tako što ćete držati bočicu s nastavkom jednom rukom, a drugom lagano okretati štrcaljku u smjeru obrnutom od kazaljke na satu.
- Odložite bočicu s pričvršćenim nastavkom u spremnik za odlaganje.
- **Nemojte dodirivati** vrh štrcaljke i nemojte dodirivati vrhom druge površine. Postavite štrcaljku na čistu ravnu površinu.
- Idite na 10. korak kako bi injektirali kaplacizumab pod kožu trbuha. Upute za zdravstvene radnike o tome kako injektirati Cablivi u venu nalaze se na kraju ovih uputa.

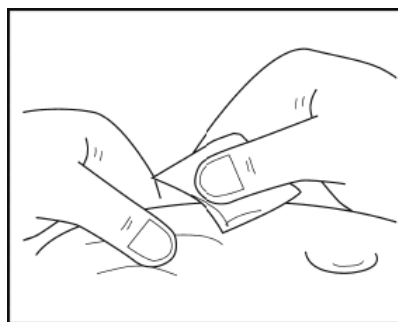
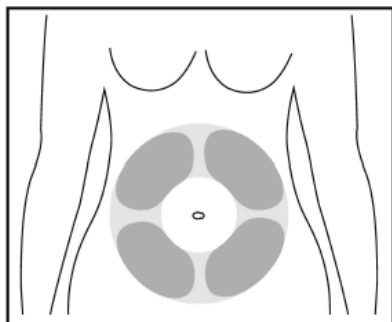
Korak 10 - Postavljanje igle

- Odvojite papirni pokrov s pakiranja igle i izvaditi iglu sa zaštitnom kapicom.



- Bez skidanja kapice s igle, postavite iglu na štrcaljku tako što će te je okretati u smjeru kazaljke na satu dok ne osjetite otpor.
- Povucite prema natrag sigurnosnu zaštitu igle.
- **Provjerite sadržaj štrcaljke.** Nemojte primijeniti ovaj lijek ako uočite da je mutan, sadrži grudice ili bilo što drugo što se čini neuobičajeno. U takvim slučajevima kontaktirajte svog liječnika ili medicinsku sestru.

Korak 11 - Pripremanje mjesta primjene potkožne injekcije



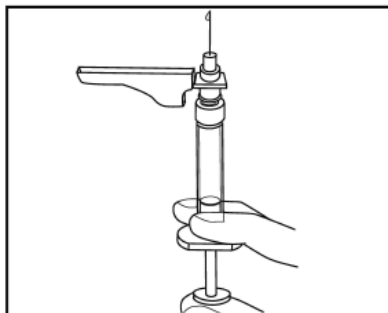
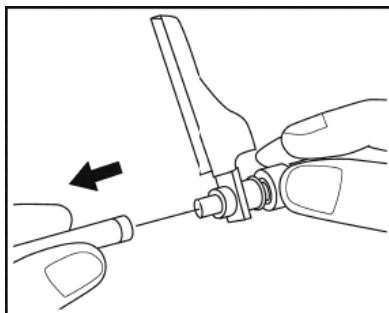
- Odaberite odgovarajuće mjesto („mjesto injekcije“) na trbuhu za primjenu potkožne injekcije.

Izbjegavajte područje oko samog pupka. Odaberite različito mjesto primjene od mjesta koje ste koristili prethodni dan kako biste omogućili koži da se oporavi od injekcije.

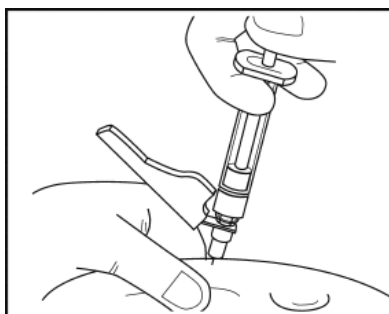
- Upotrijebite novi jastučić natopljen alkoholom kako biste očistili mjesto injekcije koje ste izabrali.

Korak 12 - Primjena

- Pažljivo uklonite zaštitnu kapicu s igle i bacite je. Pazite da igla ništa ne dodiruje prije primjene injekcije.
- Držite štrcaljku u razini očiju s iglom usmjerenom prema gore.
- Uklonite mjehuriće zraka tako što ćete prstom kucnuti štrcaljku sa strane kako bi se mjehurići popeli na vrh. Zatim lagano potisnite klip sve dok iz štrcaljke ne izađe mala količina tekućine.
- Nježno uhvatite očišćenu kožu između palca i kažiprsta kako biste napravili nabor.



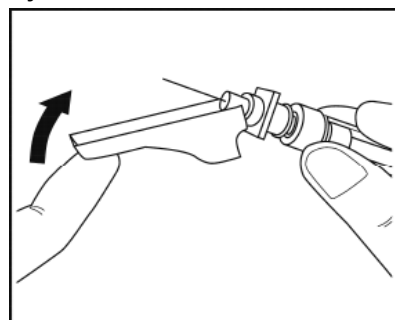
- Držite kožni nabor tijekom cijelog postupka injiciranja.
- Umetnite punu duljinu igle u kožni nabor pod kutom kako je prikazano na crtežu.
- Pritisnite klip do kraja.



- Izvadite iglu pod istim kutom pod kojim ste je uveli. Nemojte trljati mjesto primjene.

Korak 13 - Nakon injektiranja

- Odmah nakon injektiranja, pomaknite sigurnosnu zaštitu preko igle sve dok ne klikne na svoje mjesto.



- Odložite štrcaljku s iglom u spremnik za odlaganje.

Ako primijenite više lijeka Cablivi nego što ste trebali

Predoziranje nije vjerojatno budući da bočica sadrži samo jednu dozu. Obavijestite svog liječnika ako mislite da ste se predozirali.

Ako ste zaboravili primijeniti Cablivi

Ako ste propustili dozu, možete je još uvijek primijeniti unutar 12 sati nakon predviđenog vremena primjene. Ako je prošlo više od 12 sati od predviđenog vremena primjene, nemojte primijeniti dozu već je primijenite u iduće predviđeno vrijeme.

Ako prestanete primjenjivati Cablivi

Kako biste postigli najveću korist od liječenja, važno je da uzmete Cablivi onako kako je propisano i onoliko dugo koliko Vam je rekao liječnik. Razgovarajte s Vašim liječnikom prije nego prestanete s liječenjem jer prerani prestanak može uzrokovati povratak Vaše bolesti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se javite svom liječniku ako se pojave bilo koje od sljedećih ozbiljnih nuspojava.

Dugotrajno ili pretjerano krvarenje.

Vaš liječnik može odlučiti držati Vas pod strogim nadzorom ili Vam promijeniti liječenje.

Nuspojave su u kliničkom ispitivanju prijavljene sa sljedećom učestalošću:

Vrlo često, mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- krvarenje desni
- vrućica
- umor
- glavobolja
- krvarenje iz nosa
- koprivnjača

Često, mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

- krvarenje iz oka
- povraćanje krvi
- krv u stolici
- crna stolica poput katrana
- krvarenje u trbuhu
- krvarenje iz hemeroida
- krvarenje iz rektuma
- reakcije na mjestu primjene: osip, svrbež i krvarenje
- krvarenje u mozgu očitovano naglom pojavom teške glavobolje, povraćanjem, smanjenjem razine svijesti, vrućicom, ponekad napadima i ukočenošću ili boli u vratu
- bol u mišićima
- moždani udar
- krv u mokraći
- pretjerano menstrualno krvarenje
- krvarenje iz rodnice
- iskašljavanje krvi
- nedostatak zraka
- modrice

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Cablivi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cablivi se može čuvati na temperaturi do 25 °C jednokratno do 2 mjeseca, ali ne dulje od roka valjanosti. Nemojte vraćati Cablivi na čuvanje u hladnjaku nakon čuvanja na sobnoj temperaturi. Nikada ne izlažite lijek temperaturi višoj od 30 °C.

Nemojte primijeniti Cablivi ako uočite vidljive čestice ili promjenu boje prije primjene.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Cablivi sadrži

- **bočica s praškom**
 - Djelatna tvar je kaplacizumab.
Jedna bočica sadrži 10 mg kaplacizumaba.
 - Drugi sastojci su saharoza, bezvodna citratna kiselina, trinatrijev citrat dihidrat (pogledajte dio 2 “Cablivi sadrži natrij”) i polisorbit 80.
- **napunjena štrcaljka**
 - Napunjena štrcaljka sadrži 1 ml vode za injekcije.

Kako Cablivi izgleda i sadržaj pakiranja

Cablivi sadrži:

- bijeli prašak za otopinu za injekciju u staklenoj bočici i
 - voda za injekcije u napunjenoj štrcaljki za otapanje praška
- Nakon otapanja praška u otapalu, otopina je prozirna, bezbojna ili blago žućkaste boje.

Cablivi je dostupan u

- pojedinačnim pakiranjima od kojih jedno sadrži 1 bočicu s kaplacizumabom u obliku praška, 1 napunjenu štrcaljku s otapalom, 1 nastavak za bočicu, 1 iglu i 2 jastučića natopljena alkoholom
- višestrukim pakiranjima od kojih jedno sadrži 7 pojedinačnih pakiranja
- višedoznim pakiranjima od kojih jedno sadrži 7 bočica s kaplacizumabom u obliku praška, 7 napunjenih štrcaljki s otapalom, 7 nastavaka za bočicu, 7 igala i 14 jastučića natopljenih alkoholom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Intravensku bolus injekciju lijeka Cablivi na početku liječenja mora primijeniti zdravstveni radnik. Doza lijeka Cablivi za intravensku primjenu mora se pripremiti na isti način kao i za supkutanu primjenu (vidjeti upute za uporabu, koraci 1 do 9 u dijelu 3).

Cablivi se može primijeniti intravenski priključivanjem pripremljene štrcaljke na standardni *Luer lock* na i.v. liniji ili pomoću prikladne igle. Linija se može isprati otopinom za injekciju natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%).