

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Cablivi 10 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas með stungulyfsstofni inniheldur 10 mg af caplacizumabi*.

Hver áfyllt sprauta með leysi inniheldur 1 ml af vatni fyrir stungulyf.

* Caplacizumab er mannaðlagað tvígildis nanómótefnishluti (nanobody) sem framleitt er í *Escherichia coli* með raðbrigða-DNA tækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, lausn.

Hvítt frostþurrkað duft.

Leysirinn er tær, litlaus vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Cablivi er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri sem vega a.m.k. 40 kg með áunninn sega-blóðflagnafæðarpurpura (aTTP), í tengslum við blóðvökvaskipti og ónæmisbælingu.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Cablivi skal hefja og vera í umsjá lækna með reynslu af meðferð sjúklinga með segaöræðakvilla.

Skammtar

Fyrsti skammtur

Inndæling í bláæð með 10 mg af caplacizumabi áður en blóðvökvaskipti eiga sér stað.

Næstu skammtar

Caplacizumab 10 mg á dag með inndælingu undir húð eftir lok blóðvökvaskipta meðan á daglegri blóðvökvaskiptameðferð stendur, fylgt eftir með 10 mg af caplacizumabi undir húð í 30 daga eftir að blóðvökvaskiptameðferð er hætt.

Ef enn eru merki um ónæmissjúkdóm í lok þessa tímabils er mælt með að hámarka ónæmisbælandi meðferðina og halda áfram með gjöf 10 mg af caplacizumabi undir húð á dag þar til teikn um undirliggjandi ónæmissjúkdóm hafa gengið til baka (t.d. virknigildi ADAMTS13 haldast stöðug innan eðlilegra marka).

Í klínísku þróunaráætluninni var caplacizumab gefið daglega í allt að 71 dag í röð. Upplýsingar um endurmeðferð með caplacizumabi liggja fyrir (sjá kafla 5.1).

Skammtur sem gleymist

Fyrsta skammtinn af caplacizumabi á að gefa í bláæð áður en upphafleg blóðvökvaskipti eiga sér stað. Ef gjöf fyrsta skammtsins af caplacizumabi í bláæð gleymist og blóðvökvaskipti hafa þegar átt sér stað, á samt að gefa fyrsta skammtinn af caplacizumabi í bláæð eftir að blóðvökvaskiptum er lokið og gefa á næsta skammt með inndælingu undir húð næsta dag samkvæmt skammtaáætluninni. Ef Cablivi skammtur gleymist er hægt að gefa hann innan 12 klst. Ef meira en 12 klst. eru liðnar frá því að gefa átti skammtinn á EKKI að gefa skammtinn sem gleymdist og næsta skammt á að gefa samkvæmt skammtaáætluninni.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammta fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammta fyrir sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Sjá kafla 4.4. fyrir atriði sem þarf að hafa í huga hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi.

Aldraðir

Þar sem reynsla af caplacizumabi hjá öldruðum er takmörkuð er ekkert sem bendir til að aðlaga þurfi skammta eða að þörf sé á sérstökum varúðarreglum hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun caplacizumabs hjá börnum í klínískum rannsóknum. Cablivi skammtar fyrir unglinga 12 ára og eldri sem vega a.m.k. 40 kg eru þeir sömu og fyrir fullorðna (sjá kafla 5.2). Ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta af Cablivi fyrir börn sem vega minna en 40 kg.

Lyfjagjöf

Gefa skal fyrsta skammt af Cablivi með inndælingu í bláæð. Næstu skammta skal gefa með inndælingu undir húð á kvið.

Forðast skal inndælingu á svæðinu í kringum naflann og síðari inndælingar skal ekki gefa í sama fjórðung kviðar.

Sjúklingar eða umönnunaraðilar geta sprautað lyfinu eftir að hafa fengið viðeigandi þjálfun í inndælingu undir húð.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu Cablivi fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Blæðing

Cablivi eykur hættu á blæðingu. Greint hefur verið frá tilfellum alvarlegrar blæðingar m.a. lífshættulegrar og banvænnar blæðingar hjá sjúklingum sem fá caplacizumab, aðallega hjá þeim sem nota samhliða blóðflöguhemjandi lyf eða segavarnarlyf. Gæta á varúðar við notkun caplacizumabs hjá sjúklingum með undirliggjandi sjúkdóma sem geta aukið hættu á blæðingum.

Við klínískt verulega blæðingu á að gera hlé á meðferð með Cablivi. Ef þörf er á skal íhuga notkun von Willebrand Factor þykkni til að leiðrétta blæðingarstöðvun. Meðferð með Cablivi skal aðeins hefja aftur eftir ráðleggingar lækni með reynslu af meðferð sjúklinga með segaöræðakvilla með segamyndun. Ef gjöf Cablivi er hafin á ný á að fylgjast náið með vísbendingum um blæðingu.

Samhliðanotkun segavarnarlyfja til inntöku, blóðflöguhemjandi lyfja, segaleysandi lyfja eða heparíns
Hætta á blæðingu eykst við samhliðanotkun Cablivi og lyfja sem hafa áhrif á blæðingarstöðvun og blóðstorknun. Vandlegrar íhugunar er krafist þegar meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku er hafin eða henni haldið áfram (t.d. K-vítamín hemlar eða segavarnarlyf til inntöku með beina verkun t.d. thrombinhemlar eða hemlar á storkupátt Xa), við meðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum, við meðferð með segaleysandi lyfjum t.d. úrókínasa, forplasmínörva í vefjum (t-PA) (t.d. alteplasa) eða heparíni og náið eftirlit er nauðsynlegt.

Sjúklingar með storkukvilla

Vegna hugsanlegrar aukinnar blæðingarhættu skal notkun Cablivi hjá sjúklingum með undirliggjandi storkukvilla (t.d. dreyrásýki eða aðra sjúkdóma sem tengjast storkupáttum) fylgt eftir með nánu klínísku eftirliti.

Sjúklingar sem gangast undir skurðaðgerð

Ef sjúklingur á að gangast undir valkvæða skurðaðgerð, ífarandi aðgerð hjá tannlækni eða önnur ífarandi inngríp á að gefa sjúklingnum fyrirmæli um að upplýsa lækinn eða tannlækinn um notkun caplacizumabs og ráðlagt er að gera hlé á meðferð í minnst 7 daga fyrir fyrirhugað inngríp. Sjúklingurinn á einnig að upplýsa lækinn sem sér um meðferð með caplacizumabi um fyrirhugaða aðgerð. Þegar blæðingarhætta við skurðaðgerð er ekki lengur fyrir hendi og meðferð með caplacizumabi er hafin á ný á að fylgjast náið með sjúklingnum með tilliti til vísbendinga um blæðingu.

Ef þörf er á bráðaskurðaðgerð er ráðlagt að nota von Willebrand Factor þykkni til að leiðrétta blæðingarstöðvun.

Verulega skert lifrarstarfsemi

Engin formleg rannsókn á caplacizumabi hefur verið gerð hjá sjúklingum með verulega bráða eða langvinna skerta lifrarstarfsemi og engin gögn eru fyrirbyggjandi um notkun caplacizumabs hjá þessum sjúklingum. Notkun Cablivi hjá þessum sjúklingum krefst mats á ávinningi og áhættu og náins klíníks eftirlits.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar rannsóknir á milliverkunum hafa verið gerðar við notkun caplacizumabs með segavarnarlyfjum til inntöku (t.d. K-vítamín hemlum eða segavarnarlyfjum til inntöku með beina verkun t.d. thrombinhemlum eða hemlum á storkupátt Xa), blóðflöguhemjandi lyfjum, segaleysandi lyfjum t.d. úrókínasa, forplasmínörva í vefjum (tPA) (t.d. alteplasa) eða heparíni (sjá kafla 4.4 *Samhliðanotkun segavarnarlyfja til inntöku, blóðflöguhemjandi lyfja, segaleysandi lyfja eða heparíns*).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun caplacizumabs á meðgöngu. Rannsóknir á naggrísum sýndu að caplacizumab hefur engin áhrif á móðurdýr og fóstur (sjá kafla 5.3).

Til öryggis ætti að forðast notkun Cablivi á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun caplacizumabs hjá konum með barn á brjósti. Ekki er þekkt hvort caplacizumab skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir barn sem er á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Cablivi.

Frjósemi

Áhrif caplacizumabs á frjósemi hjá mönnum er ekki þekkt. Í rannsóknum á eiturveikunum hjá dýrum hafði caplacizumab engin áhrif á frjósemi hjá karl- og kvendýrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Cablivi hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algengustu aukaverkanir í klínísku rannsóknunum TITAN og HERCULES voru blóðnasir, höfuðverkur og blæðing úr tannholdi. Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar voru blóðnasir.

Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir MedDRA líffæraflokkum og tíðni. Tíðnin er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1. Aukaverkanir í TITAN og HERCULES rannsóknum

MedDRA Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar
Taugakerfi	Höfuðverkur	Heiladrep
Augu		Blæðing í augum*
Æðar		Margúll*
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Blóðnasir*	Mæði, blóðhósti*
Meltingarfæri	Blæðing úr tannholdi*	Blóðug uppköst*, blóðhægðir*, sortusaur*, blæðing í efri meltingarvegi*, blæðing frá gyllinæð*, blæðing í endaþarmi*, margúll í kviðvegg*
Húð og undirhúð	Ofsakláði	
Stoðkerfi og bandvefur		Vöðvaverkir

MedDRA Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar
Nýru og þvagfæri		Blóðmiga*
Æxlunarfæri og brjóst		Asatíðir*, blæðing í leggöngum*
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sótthiti, þreyta	Blæðing á stungustað*, kláði á stungustað, roðapöt á stungustað, viðbrögð á stungustað
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		Innanskúmsblæðing*

*Blæðingar: sjá hér á eftir

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blæðing

Í klínískum rannsóknum komu fram blæðingar í ólíkum líffæraakerfum, óháð lengd meðferðar. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá tilfellum alvarlegrar blæðingar m.a. lífshættulegrar og banvænnar blæðingar hjá sjúklingum sem fá caplacizumab, aðallega hjá þeim sem nota samhliða blóðflöguhemjandi lyf eða segavarnarlyf. Við klínískt verulega blæðingu á að íhuga aðgerðir sem lýst er í kafla 4.4 og 4.9.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Við ofskömmtnun eru líkur á aukinni blæðingarhættu á grundvelli lyfjafræðilegrar verkunar caplacizumabs. Mælt er með nánu eftirliti með tilliti til vísbendinga og einkenna blæðinga (sjá kafla 4.4).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur segavarnarlyf, ATC-flokkur: **B01AX07**.

Verkunarháttur

Caplacizumab er mannaðlagður tvígildis nanómótefnishluti (nanobody) sem samanstendur af tveimur samskonar mannaðlögudum byggingareiningum (PMP12A2hum1), sem með erfðatækni eru tengdar saman með þrí-alanín tengli (linker), sem miðar á A1-hluta von Willebrand þáttar og hamlar milliverkun von Willebrand þáttar og blóðflagna. Þannig kemur caplacizumab í veg fyrir óhóflega blóðflagnasamloðun miðlaða af von Willebrand þætti, sem er einkenni aTTP. Það hefur einnig áhrif á dreifingu og brotthvarf von Willebrand þáttar sem leiðir til tímabundinnar skerðingar á heildarmagni mótefnavaka von Willebrand þáttar og samhliða minnkaðs gildis þáttar VIII:C meðan á meðferð stendur.

Lyfhrif

Markhömlun

Lyfjafræðiáhrif caplacizumabs á markhömlun voru metin með tveimur lífmerkjum fyrir virkni von Willebrand þáttar; ristocetin-örvaðri blóðflögusamloðun (RIPA) og ristocetin hjálparþætti (RICO). Full hömlun, blóðflagnasamloðunar miðlaðri af von Willebrand þætti, af völdum caplacizumabs sést á því að RIPA gildi fellur niður undir 10% og RICO niður undir 20%. Allar klínískar rannsóknir á caplacizumabi sýndu fram á hraða lækkun á RIPA og/eða RICO gildum eftir upphaf meðferðar og náði upphafsgildi innan 7 daga eftir að gjöf var hætt. Inndæling 10 mg undir húð hjá sjúklingum með aTTP leiddi til algjörar hömlunar á blóðflagnasamloðun miðlaðri af von Willebrand þætti eins og sást af RICO gildum sem voru < 20% allan meðferðartímann.

Markdreifing

Lyfjafræðileg áhrif caplacizumabs á markdreifingu var mæld með því að nota mótefnavaka fyrir von Willebrand þátt og storkuvirkni þáttar VIII (þáttur VIII:C) sem lífmerki. Eftir endurtekna gjöf caplacizumabs í klínískum rannsóknum minnkaði gildi mótefnavaka von Willebrand þáttar um 30-50% og náði hámarki innan 1-2 daga meðferðar. Þar sem von Willebrand þáttur virkar sem ferja fyrir þátt VIII leiddi lækkuð gildi mótefnavaka von Willebrand þáttar til svipaðrar lækkunar á gildum þáttar VIII:C. Lækkun gilda fyrir mótefnavaka von Willebrand þáttar og FVIII:C voru skammvinn og fóru aftur að upphafsgildi þegar meðferð var hætt.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi caplacizumabs hjá fullorðnum sem fengu aTTP var staðfest í þremur slembiröðuðum samanburðarrannsóknum: 3. stigs rannsókn ALX0681-C301 HERCULES, 3. stigs rannsókn ALX0681-C302 Post-HERCULES og 2. stigs rannsókn ALX-0681-2.1/10 TITAN.

Verkun

Rannsókn ALX0681-C301(HERCULES)

Í þessari tvíblindu samanburðarrannsókn með lyfleysu var sjúklingum sem fengu aTTP slembiraðað 1:1 til að fá annaðhvort caplacizumab eða lyfleysu auk daglegra blóðvökvaskipta og ónæmisbælingar. Sjúklingar fengu stakan 10 mg hleðsluskammt af caplacizumabi eða lyfleysu með inndælingu í bláæð fyrir fyrstu blóðvökvaskipti í rannsókninni. Þessu var fylgt eftir með daglegri inndælingu undir húð með 10 mg af caplacizumabi eða lyfleysu eftir lok blóðvökvaskipta á meðan dagleg blóðvökvaskipti vörðu og í 30 daga að þeim loknum. Ef vísbendingar voru um viðvarandi undirliggjandi sjúkdómsvirkni í lok þessa meðferðarlotu (sem gefa til kynna yfirvofandi hættu á endurkomu) má framlengja meðferðina um viku í einu í að hámarki 4 vikur, ásamt því að hámarka ónæmisbælingu. Ef endurkoma varð meðan sjúklingar fengu rannsóknarlyf var þeim skipt yfir á opna meðferð með caplacizumabi. Þeir fengu aftur meðferð meðan á daglegum blóðvökvaskiptum stóð og í 30 daga eftir það. Ef vísbendingar voru áfram um undirliggjandi sjúkdóm við lok þeirrar meðferðarlotu var hægt að framlengja opna meðferð með caplacizumabi um viku í einu í að hámarki 4 vikur, ásamt því að hámarka ónæmisbælingu. Fylgst var með sjúklingum í 1 mánuð eftir að meðferð var hætt. Ef endurkoma varð á eftirfylgnitímabilinu (þ.e. eftir að meðferð með rannsóknarlyfinu var hætt) var meðferð með rannsóknarlyfinu ekki hafin að nýju og meðferð við endurkomu sjúkdóms var í samræmi við hefðbundna meðferð.

Í rannsókninni var 145 sjúklingum sem höfðu fengið aTTP slembiraðað (72 fengu caplacizumab og 73 lyfleysu). Aldur sjúklinga var frá 18 til 79 ára, meðalaldur var 46 ár. Hjá helmingi sjúklinga var þetta fyrsta tilvik aTTP. Upphafseinkenni sjúkdómsins voru dæmigerð fyrir aTTP.

Miðgildi meðferðarlengdar með caplacizumabi á tvíblinda tímabilinu var 35 dagar.

Meðferð með caplacizumabi leiddi til tölfraðilega marktækt minnkaðs tíma fram að svörun á blóðflagnafjölda ($p < 0,01$). Sjúklingar sem fengu meðferð með caplacizumabi voru 1,55 sinnum líklegri til að ná svörun á blóðflagnafjölda á hvaða tímapunkti sem er samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Við meðferð með caplacizumabi varð 74% lækkun á samsettum endapunkti sem var hlutfall sjúklinga sem létust í tengslum við aTTP (0/72; lyfleysa 3/73), versnun aTTP (3/72; lyfleysa 28/73), eða minnst eitt alvarlegt tilvik blóðsegareks meðan á meðferð með rannsóknarlyfinu stóð (6/72; lyfleysa 6/73) ($p < 0,0001$). Engin dauðsföll urðu í caplacizumab hópnum og 3 dauðsföll urðu í lyfleysuhópnum meðan á meðferð með rannsóknarlyfinu stóð.

Hlutfall sjúklinga með endurkomu aTTP (versnun eða bakslag) á öllu rannsóknartímabilinu (þar með talið 28 daga eftirfylgnitímabili eftir að meðferð með rannsóknarlyfinu var hætt) var 67% lægra í caplacizumab hópnum (9/72; bakslag: 6/72) samanborið við lyfleysuhópinn (28/73; bakslag 0/73) ($p < 0,001$).

Engir sjúklingar sem fengu meðferð með caplacizumabi (0/72) svöruðu ekki meðferð (skilgreint sem ekki tvöföldun á blóðflagnafjölda eftir hefðbundna meðferð í 4 daga og hækkað LDH) samanborið við þrjá sjúklinga sem fengu lyfleysu (3/73).

Við meðferð með caplacizumabi minnkaði meðalfjöldi daga blóðvökvaskipta, minna rúmmál af blóðvökva var notað, stytting varð á meðaltíma á gjörgæslu og meðaltíma sjúkrahúslegu meðan á meðferð með rannsóknarlyfinu stóð.

Tafla 2. Samantekt á fjölda daga blóðvökvaskipta, heildarmagn blóðvökva sem var notað, fjöldi daga á sjúkrahúsi og gjörgæslu í meðferðarþýði (ITT)

		Lyfleysa	Caplacizumab
Fjöldi daga blóðvökvaskipta	N Meðalgildi (SE)	73 9,4 (0,81)	71 5,8 (0,51)
Heildarmagn blóðvökva sem var notað (lítrar)	N Meðalgildi (SE)	73 35,93 (4,17)	71 21,33 (1,62)
Lengd sjúkrahúslegu (dagar)	N Meðalgildi (SE)	73 14,4 (1,22)	71 9,9 (0,70)
Fjöldi daga á gjörgæslu	N Meðalgildi (SE)	27 9,7 (2,12)	28 3,4 (0,40)

N: fjöldi sjúklinga sem voru metnir; SE: staðalskekkja

Rannsókn ALX0681-C302 (Post-HERCULES)

Post-HERCULES rannsóknin var 3. stigs, 36 mánaða eftirfylgnirannsókn á HERCULES (frumrannsókn) þar sem lagt var mat á langtímaniðurstöður sem og öryggi og verkun endurtekinna notkunar caplacizumabs hjá sjúklingum með endurkomu aTTP. Alls tóku 104 af 108 sjúklingum sem luku frumrannsókninni (75 fengu meðferð með caplacizumabi í HERCULES og af þeim fengu 49 ekki endurkomu aTTP fyrir þátttöku í Post-HERCULES og 29 fengu eingöngu hefðbundna meðferð í HERCULES) þátt í Post-HERCULES rannsókninni þar sem sjúklingar fóru í tvær árlegar heimsóknir. Sjúklingarnir gátu fengið opna meðferð með caplacizumabi til meðferðar á endurkomu aTTP ásamt hefðbundinni meðferð.

Alls fengu 19 sjúklingar a.m.k. eina endurkomu aTTP og sex sjúklingar fengu aðra endurkomu. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með caplacizumabi við endurkomu voru öll tilvik aTTP frá fyrstu endurkomu gengin til baka eða við það að ganga til baka við lok rannsóknarinnar.

Heildaröryggi endurmeðferðar með caplacizumabi var í samræmi við það sem komið hefur fram í öðrum klínískum rannsóknum á aTTP.

Mótefnamyndun

Í klínískum rannsóknum mynduðu allt að 11% sjúklinga mótefni gegn lyfinu meðan á meðferð stóð. Engin áhrif komu fram á klíníska verkun og engar alvarlegar aukaverkanir komu fram í sambandi við þessa mótefnasvörun.

Börn

Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum og kafla 5.2 fyrir niðurstöður úr rannsóknum með líkönum og hermi hjá börnum. Engar upplýsingar liggja fyrir úr klínískum rannsóknum hjá börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf caplacizumabs hafa verið rannsökuð hjá heilbrigðum einstaklingum eftir stakt innrennsli í bláæð og eftir staka og endurtekna inndælingu undir húð. Lyfjahvörf hjá sjúklingum með aTTP voru rannsökuð eftir staka inndælingu í bláæð og endurteknar inndælingar undir húð.

Lyfjahvörf caplacizumabs virðast ekki vera skammtaháð eins og sést á markmiðlaðri dreifingu og brotthvarfi. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu 10 mg af caplacizumabi undir húð einu sinni á dag var hámarksþéttni náð 6-7 klst. eftir skammt og jafnvægi var náð eftir fyrstu gjöf, með lágmarksupsöfnun.

Frásog

Eftir gjöf undir húð frásogast caplacizumab hratt og næstum algjörlega (áætlað $F > 0,901$) út í blóðrás.

Dreifing

Eftir frásog binst caplacizumab við markefni og dreifist til líffæra með gott blóðflæði. Hjá sjúklingum með aTTP var miðlægt dreifingarrúmmál talið vera 6,33 l.

Umbrot/brotthvarf

Lyfjahvörf caplacizumabs fara eftir tjáningu von Willebrand markþáttarins. Hærra gildi mótefnavaka von Willebrand þáttar eins og hjá sjúklingum með aTTP eykur hlutfall lyfja-markefnis flókans (drug-target complex) í blóðrás. Helmingunartími caplacizumabs er þess vegna háður þéttni og magni markefnisins. Talið er að caplacizumab sem bundið er markefninu brotni niður í lifur en óbundið caplacizumab sé skilið út í nýrum.

Eiginleikar ákveðinna hópa

Lyfjahvörf caplacizumabs voru ákvörðuð með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Líkamsþyngd hafði áhrif á lyfjahvörf caplacizumabs (sjá hér á eftir, Börn). Munur á mismunandi undirhópum var rannsakaður. Í þeim sjúklingahópum sem rannsakaðir voru hafði kyn, aldur, blóðflokkur og kynþáttur ekki áhrif á lyfjahvörf caplacizumabs sem var klínískt marktækt.

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

Engin formleg rannsókn á áhrifum skertrar lifrar- og nýrnastarfsemi á lyfjahvörf caplacizumabs hefur verið gerð. Í líkani lyfhrifa/lyfjahvarfa hafði nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun) tölfræðilega marktæk áhrif sem olli takmarkaðri hækkun á spágildi útsetningar (AUCss) hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi. Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með TTP voru þeir sem voru með skerta nýrnastarfsemi ekki í aukinni hættu á aukaverkunum.

Börn

Byggt á sameinuðum upplýsingum úr klínískum rannsóknum hjá fullorðnum er milliverkunum caplacizumabs og mótefnavaka von Willebrand þáttar lýst í lyfjahvarfa-lyfhrifa (PK/PD) líkani hjá mismunandi hópum fullorðinna eftir gjöf caplacizumabs í bláæð og undir húð í ýmsum skömmtum. Þegar líkt var eftir aðstæðum hjá börnum 2 ára til yngri en 18 ára byggt á þessu PK/PD líkani, sagði það fyrir um að útsetning og bæling mótefnavaka von Willebrand þáttar væri áætluð svipuð og hjá fullorðnum þegar börnum sem eru ≥ 40 kg er gefið 10 mg/dag og þegar börnum sem eru < 40 kg er gefið 5 mg/dag.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í samræmi við verkunarhátt lyfsins hafa rannsóknir á eiturverkun caplacizumabs sýnt að það auki blæðingarhneigð hjá naggrísnum (blæðing undir húð á stungustað) og hjá cynomolgus öpum (blæðing undir húð á stungustað, blóðnasir, miklar tíðablæðingar, margúll á stöðum þar sem dýrið er handleikið eða í tilraunaaðgerðum, lengri viðvarandi blæðing á stungustöðum). Ennfremur kom lyfjafræðitengd minnkun á mótefnavaka von Willebrand þáttar fram og þar af leiðandi þætti VIII:C hjá cynomolgus öpum og í minna mæli minnkun á þætti VIII:C hjá naggrísnum.

Rannsókn á þroska fósturvísa/fóstra var gerð á naggrísnum sem sýndi engin merki um eiturverkun. Eftirfylgnirannsókn á eiturefnahvörfum hjá ungafullum naggrísnum var gerð til að meta útsetningu fyrir caplacizumabi hjá móðurdýrum og fósturum. Niðurstöðurnar sýndu útsetningu fyrir caplacizumabi hjá móðurdýrum og í miklu minna mæli hjá fósturum án þess að tilkynnt hafi verið um áhrif á fósturþroska. Áhrif útsetningar fyrir caplacizumabi á fóstur hjá primötum og mönnum eru enn sem komið er ekki þekkt, þar sem ekki er talið að prótein sem ekki eru með Fc þáttinn komist auðveldlega yfir fylgju.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta stökkbreytandi áhrif caplacizumabs, þar sem slíkar rannsóknir varða ekki líftæknilyf. Samkvæmt mati á hættu á krabbameinsvaldandi áhrifum voru sérstakar rannsóknir ekki taldar nauðsynlegar.

Sérstakar dýrarrannsóknir til að meta áhrif caplacizumabs á frjósemi hjá karl- og kvendýrum hafa ekki verið gerðar. Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá cynomolgus öpum hafði caplacizumab engin áhrif á þætti sem varða frjósemi hjá karldýrum (eistnastærð, sæðisvirkni, vefjameinafræðileg greining á eistum og eistnalypu) og kvendýrum (vefjameinafræðileg greining á æxlunarfærum, reglubundin frumurannsókn í leggöngum).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Stofn

Súkrósi
Sítrónusýra, vatnsfrí (E 330)
Trínatríumsítrat díhýdrat (E 331)
Pólýsorbit 80

Leysir

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda Cablivi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

Hettuglas órofið

5 ár.

Blönduð lausn

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 4 klst. við 25 °C. Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið tafarlaust, nema að aðferð við blöndun komi í veg fyrir hættu á örverusmiti. Ef lyfið er ekki notað strax er geymslutími við notkun og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má geyma Cablivi við hærri hita en 25 °C í eitt tveggja mánaða tímabil, en ekki lengur en fyrningardagsetning segir til um. Ekki á að setja Cablivi í kæli eftir að það hefur verið geymt við stofuhita.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Stofn

Hettuglas (gler tegund I) með tappa (bútýlgúmmí), innsigli (ál) og hettu (pólýprópýlen), inniheldur 10 mg af caplacizumabi.

Leysir

Áfyllt sprautu (glerrörlykja tegund I með brómóbútýl gúmmítappa) með 1 ml af vatni fyrir stungulyf.

Pakkningastærð

- Stök pakkning inniheldur 1 hettuglas með stofni, 1 áfyllta sprautu með leysi, 1 millistykki fyrir hettuglas, 1 nál til notkunar undir húð (30 gauge) og 2 sprittþurrkur.
- Fjölpakkning inniheldur 7 stakar pakkningar.
- Fjölskammtapakking inniheldur 7 hettuglös með stofni, 7 áfylltar sprautur með leysi, 7 millistykki fyrir hettuglös, 7 nálar til notkunar undir húð (30 gauge) og 14 sprittþurrkur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Fyrir bæði inndælingu í bláæð og undir húð á að blanda stofninum í hettuglasinu með því að nota millistykkið fyrir hettuglasið og allan leysinn sem er í áfylltu sprautunni. Leysinum á að bæta rólega út í og blanda varlega til að koma í veg fyrir froðumyndun. Látið hettuglasið með sprautunni vera við stofuhita í 5 mínútur.

Blönduð lausnin er tær, litlaus eða örlítið gulleit. Lausnina á að skoða með tilliti til agna. Ekki á að nota lausn sem inniheldur agnir.

Færið alla blönduðu lausnina aftur í glersprautuna og dælið tafarlaust inn öllu innihaldi sprautunnar (sjá kafla 6.3).

Cablivi er eingöngu einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgía

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 31. ágúst 2018
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 17. apríl 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt>

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgía

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en til markaðssetningar Cablivi kemur verða markaðsleyfishafinn að ná samkomulagi við yfirvöld í hverju landi fyrir sig um innihald og framsetningu öryggiskorts fyrir sjúkling m.a. samskiptamiðla, dreifingarfyrirkomulag og aðra þætti.

Markaðsleyfishafa á að tryggja að sjúklingar/umönnunaraðilar sem gert er ráð fyrir að noti Cablivi verði séð fyrir öryggiskorti fyrir sjúkling sem á að innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- að draga úr hættu á alvarlegum blæðingum sérstaklega í bráðatilvikum (t.d. slys) og upplýsa lækna um blokkun á von Willebrand þætti sem verður vegna notkunar lyfsins.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Cablivi 10 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn
caplacizumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas með stofni inniheldur 10 mg af caplacizumabi.
Hver áfyllt sprauta með leysi inniheldur 1 ml af vatni fyrir stungulyf.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Súkrósi, vatnsfrí sítrónusýra, trínatríumsítrat díhýdrat, pólýsorbit 80.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

Innihald:

1 hettuglas með stofni
1 sprauta með leysi
1 sæft millistykki fyrir hettuglas
1 sæfð nál
2 sprittþurrkur

Innihald:

7 hettuglös með stofni
7 sprautur með leysi
7 sæfð millistykki fyrir hettuglös
7 sæfðar nálar
14 sprittþurrkur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Eingöngu einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð og undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Cablivi má geyma við stofuhita (ekki yfir 25 °C) einu sinni í allt að 2 mánuði.

Dagsetning þegar tekið úr kæli: _____

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Cablivi

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

Fjölpakkning (inniheldur Blue Box)

1. HEITI LYFS

Cablivi 10 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn
caplacizumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas með stofni inniheldur 10 mg af caplacizumabi.
Hver áfyllt sprauta með leysi inniheldur 1 ml af vatni fyrir stungulyf.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Súkrósi, vatnsfrí sítrónusýra, trínatríumsítrat díhýdrat, pólýsorbat 80.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

Fjölpakkning: 7 pakkningar, hver með 1 stakskammtasetti

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Eingöngu einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð og undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Cablivi má geyma við stofuhita (ekki yfir 25 °C) einu sinni í allt að 2 mánuði.

Dagsetning þegar tekið úr kæli: _____

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/18/1305/002

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Cablivi

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA

Fjölpakkning (án Blue Box)

1. HEITI LYFS

Cablivi 10 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn
caplacizumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas með stofni inniheldur 10 mg af caplacizumabi.
Hver áfyllt sprauta með leysi inniheldur 1 ml af vatni fyrir stungulyf.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Súkrósi, vatnsfrí sítrónusýra, trínatríumsítrat díhýdrat, pólýsorbit 80.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

Innihald:

- 1 hettuglas með stofni
- 1 sprauta með leysi
- 1 sæft millistykki fyrir hettuglas
- 1 sæfð nál
- 2 sprittþurrkur

Innihald fjölpakkningar má ekki selja hverja fyrir sig

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð og undir húð.
Eingöngu einnota

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Cablivi má geyma við stofuhita (ekki yfir 25 °C) einu sinni í allt að 2 mánuði.

Dagsetning þegar tekið úr kæli: _____

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1305/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Cablivi

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC

SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MIÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Cablivi 10 mg stungulyfsstofn, lausn
caplacizumab
i.v. og s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MIÐI Á SPRAUTU MEÐ LEYSI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Leysir fyrir Cablivi

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 ml af vatni fyrir stungulyf

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Cablivi 10 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn caplacizumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Cablivi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Cablivi
3. Hvernig nota á Cablivi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Cablivi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Cablivi og við hverju það er notað

Cablivi inniheldur virka efnið caplacizumab. Það er ætlað til meðferðar á **áunnum blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun** hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri sem vega a.m.k. 40 kg. Þetta er mjög sjaldgæfur blóðstorkusjúkdómur þar sem blóð storknar í smáum æðum. Þessi blóðstorknun getur stíflað æðar og valdið heila-, hjarta- og nýrnaskemmdum eða skemmdum í öðrum líffærum. Cablivi hindrar myndun þessarar blóðstorku með því að hindra blóðflögur í að hlaupa í kekki. Þannig dregur Cablivi úr hættu á öðru tilviki áunnins blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun (aTTP) strax eftir það fyrra.

2. Áður en byrjað er að nota Cablivi

Ekki má nota Cablivi

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir caplacizumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)

Varnaðarorð og varúðarreglur

Láttu lækinn vita ef:

- þér blæðir mikið eða ef óvenjuleg einkenni koma fram eins og höfuðverkur, mæði, þreyta eða yfirlið sem getur bent til alvarlegrar innri blæðingar. Læknirinn getur sagt þér að hætta meðferðinni. Læknirinn segir til um hvenær þú getur hafið meðferð aftur.
- þú notar lyf sem hindra eða eru til meðferðar á blóðtappa eins og warfarín, heparín, rivaroxaban, apixaban. Læknirinn ákveður meðferðina.
- þú notar blóðþynningarlyf t.d. asetýlsalicýlsýru eða heparín með lágan sameindapunga (sem hindra blóðtappamyndun). Læknirinn ákveður meðferðina.
- þú ert með blæðingarsjúkdóm eins og dreyrasyki. Læknirinn ákveður meðferðina.
- þú ert með verulega skerta lifrarstarfsemi. Læknirinn ákveður meðferðina.
- skurðaðgerð er áformuð eða aðgerð hjá tannlækni. Læknirinn ákveður hvort hægt sé að seinka henni eða hvort þú eigir að hætta notkun Cablivi fyrir skurðaðgerðina eða aðgerðina hjá tannlæknum.

Börn og unglingar

Cablivi er ekki ráðlagt hjá börnum yngri en 12 ára og sem vega minna en 40 kg.

Notkun annarra lyfja samhliða Cablivi

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Látið lækninn einnig vita ef þú notar segavarnarlyf t.d. K-vítamín hemla, rivaroxaban eða apixaban sem notuð eru við blóðtappa eða blóðþynningarlyf eins og asetýlsalicýlsýru eða heparín með lágum sameindapunga sem kemur í veg fyrir blóðtappa.

Meðganga og brjóstagjöf

Láttu lækninn vita ef þú ert þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð. Ekki er ráðlagt að nota Cablivi á meðgöngu.

Láttu lækninn vita ef þú ert með barn á brjósti. Læknirinn ráðleggur hvort þú eigir að hætta brjóstagjöf eða nota ekki Cablivi með hliðsjón af ávinningi brjóstagjafar fyrir barnið og ávinningi Cablivi fyrir þig.

Akstur og notkun véla

Cablivi er ekki talið hafa áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Cablivi inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Cablivi

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Meðferð með Cablivi skal hafin af lækni með reynslu í meðferð blóðsjúkdóma.

Ráðlögð meðferð

- **fyrsti skammtur**
 - 1 hettuglas, gefið með inndælingu í bláæð af heilbrigðisstarfsmanni
 - lyfið er gefið áður en blóðvökvaskipti hefjast.
- **næstu skammtar**
 - 1 hettuglas á dag, með inndælingu undir húð (undir húð á kvið)
 - inndæling undir húð verður gefin eftir sérhver dagleg blóðvökvaskipti
 - eftir að blóðvökvaskiptum er lokið verður meðferð með Cablivi haldið áfram í að minnsta kosti 30 daga með inndælingu á 1 hettuglasi á dag
 - læknirinn kann að biðja þig um að halda daglegri meðferð áfram þar til undirliggjandi einkenni sjúkdómsins hafa gengið til baka.

Læknirinn getur ákveðið að þú eða umönnunaraðili þinn geti gefið Cablivi með inndælingu. Í slíku tilfelli mun læknirinn eða heilbrigðisstarfsmaður þjálf þig eða umönnunaraðila þinn í hvernig nota á Cablivi.

Leiðbeiningar um notkun

Fyrsta inndæling Cablivi í bláæð verður að vera gefin af heilbrigðisstarfsmanni. Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn um hvernig eigi að gefa Cablivi með inndælingu í bláæð er að finna í lok fylgiseðilsins.

Fyrir hverja inndælingu á að nota nýjan útbúnað til að undirbúa inndælingarlausnina. Ekki reyna að gefa Cablivi með inndælingu fyrr en heilbrigðisstarfsmaður hefur kennt hvernig það er gert. Ekki má nota útbúnaðinn aftur fyrir aðra inndælingu.

Skref 1 - Hreinsun

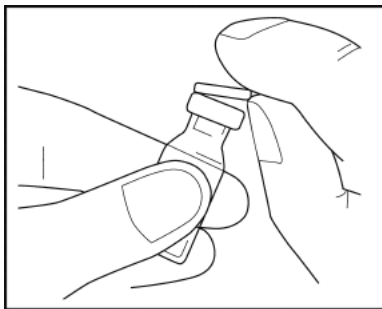
- Þvoið hendurnar vandlega með sápu og vatni.
- Hafið hreinan og sléttan flöt tilbúinn til að leggja útbúnaðinn á.
- Hafið förgunarílát til taks.

Skref 2 - Fyrir notkun

- Hafið allt innihald útbúnaðarins tiltækt.
- **Athugið fyrningardagsetninguna.** Notið ekki ef fyrningardagsetningin er liðin.
- Notið ekki útbúnaðinn ef pakkningin eða hlutir í henni hafa orðið fyrir skemmdum.
- Setjið alla hluta útbúnaðarins á hreinan og sléttan flöt.
- Ef útbúnaðurinn var ekki geymdur við stofuhita á að láta hettuglasið og sprautuna ná stofuhita (15 °C – 25 °C) með því að láta standa við stofuhita í nokkrar mínútur. Hitið ekki á annan hátt.

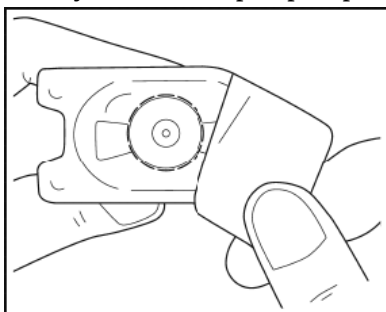
Skref 3 - Sóttgreinsið gúmmítappann

- Takið plasthettuna af hettuglasinu. Ekki nota hettuglasið ef græna plasthettan er ekki á.
- Þrífið sýnilega hluta gúmmítappans með einni af sprittþurrkunum sem fylgja og látið þorna í nokkrar sekúndur.
- Eftir þrif á að gæta þess að snerta ekki gúmmítappann og að hann komist ekki í snertingu við annað.

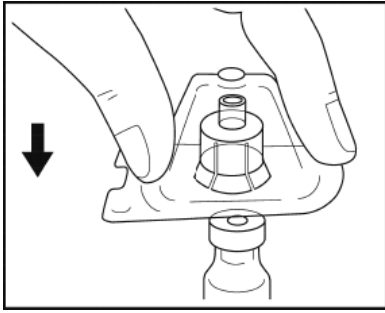


Skref 4 – Millistykkið fest á

- Takið pakkninguna með millistykkinu fyrir hettuglasið og fjarlægið pappírsumbúðirnar. Látið millistykkið vera í opnu plastpakkningunni. Snertið ekki millistykkið.

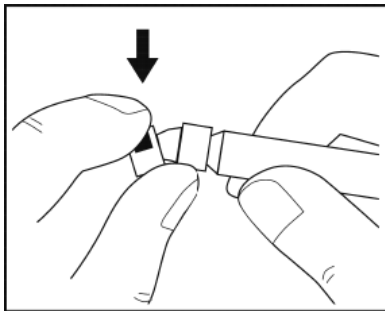


- Setjið millistykkið yfir hettuglasið þegar það er enn í plastpakkningunni.
- Þrýstið ákveðið niður þangað til millistykkið festist á réttan stað þannig að efsti hluti þess fer yfir tappann á hettuglasinu. Hafið millistykkið fast á hettuglasinu, **ennþá í umbúðunum.**



Skref 5 - Undirbúið sprautuna

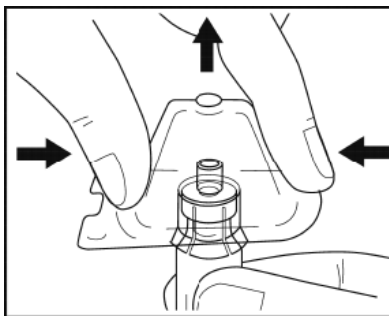
- Haldið sprautunni í annarri hendinni, brjótið hvítu hettuna af með hinni hendinni.
- Ekki nota sprautuna ef hvíta hettan er ekki á eða ef hún er laus eða skemmd.



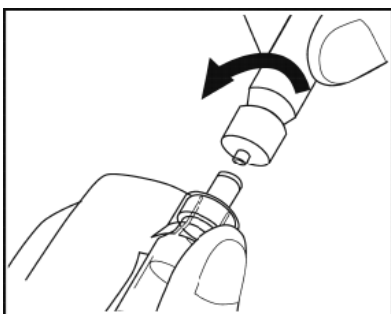
- **Ekki snerta** sprautuoddinn og gætið þess að hann snerti ekkert.
- Setjið sprautuna á hreinan og sléttan flöt.

Skref 6 - Tengjið sprautuna við millistykkið og hettuglasið

- Takið hettuglasið með áfestu millistykkinu.
- Takið plastpakninguna af millistykkinu með því að halda á hettuglasinu í annarri hendinni og þrýsta síðan á hliðar umbúða millistykkisins með hinni hendinni og lyftið pakningunni upp. Gætið að því að millistykkið losni ekki frá hettuglasinu.

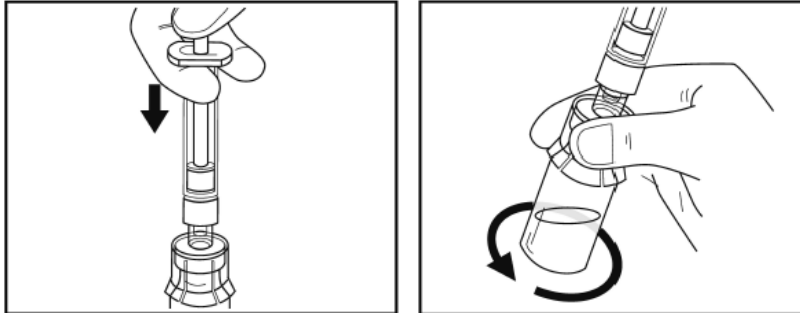


- Haldið um millistykkið með áföstu hettuglasinu í annarri hendinni. Setjið sprautuoddinn í tengihluta millistykkisins.
- Festið sprautuna varlega við hettuglasið með því að snúa henni réttisælis þar til mótstaða finnst.



Skref 7 - Undirbúið lausnina

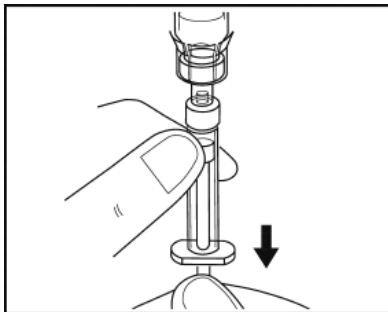
- Látið hettuglasið vera í uppréttri stöðu á fletinum og sprautuna snúa niður.
- Ýtið sprautustimplinum rólega niður þangað til sprautan er tóm. Ekki taka sprautuna af hettuglasinu.
- Hreyfið hettuglasið varlega í hringi á meðan sprautan er ennþá tengd við millistykkið, þangað til stofninn er uppleystur. Forðist froðumyndun. **Ekki hrista** hettuglasið.



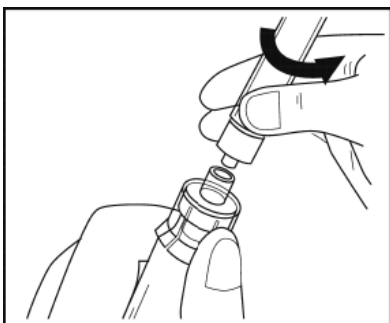
- Látið hettuglasið með sprautunni standa á fletinum í **5 mínútur** við stofuhita til að lausnin leysist alveg upp. Sprautustimpillinn gæti lyfst upp aftur - það er eðlilegt.
- Farið strax í skref 8 eftir þessar 5 mínútur.

Skref 8 - Dragið lausnina upp

- **Skoðið lausnina** til að vera viss um að engar agnir séu í henni. Allt duftið verður að vera uppleyst og lausnin verður að vera tær.
- Ýtið sprautustimplinum rólega alveg niður.
- Snúið öllu - hettuglasinu, millistykkinu og sprautunni - á hvolf.
- Á meðan öllu er haldið í lóðréttri stöðu á að toga rólega í sprautustimpilinn til að lausnin færist öll upp í sprautuna. Ekki hrista hana.



Skref 9 - Undirbúið sprautuna fyrir inndælingu

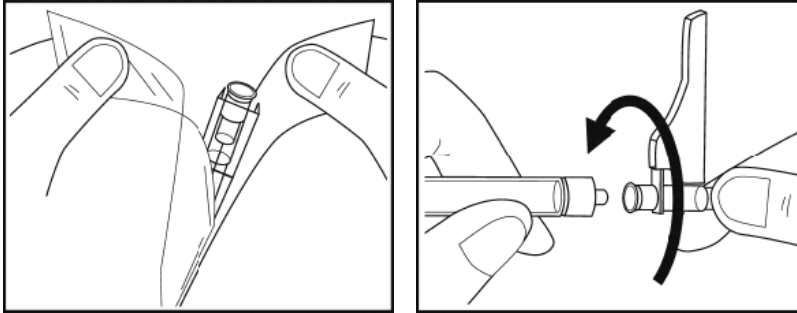


- Snúið öllu - hettuglasinu, millistykkinu og sprautunni – við (látið sprautuna vera efst). Aftengið áfylltu sprautuna frá millistykkinu með því að halda millistykkinu í annarri hendinni og snúa sprautunni varlega rangsælis.
- Setjið hettuglasið með millistykkinu í förgunarílátið sem fylgir með.

- **Ekki snerta** sprautuoddinn og gætið að því að hann komist ekki í snertingu við annað. Setjið sprautuna á hreinan og sléttan flöt.
- Farið í skref 10 til að gefa caplacizumab með inndælingu undir húð á kvið. Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn um hvernig eigi að gefa Cablivi í bláæð er að finna í lok fylgiseðilsins.

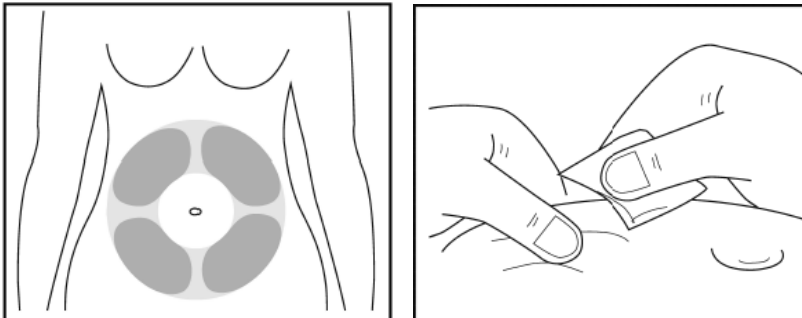
Skref 10 - Festið nálina á

- Takið nálina úr pakkingunni með því að rífa pappírsumbúðirnar og takið nálina með hlífðarhettunni.



- Án þess að taka nálarhettuna af er nálin fest við sprautuna með því að snúa réttssælis þangað til mótstaða finnst.
- Dragið öryggishlíf nálarinnar af.
- **Athugið innihald sprautunnar.** Ekki nota lyfið ef lausnin er skýjuð, inniheldur kekki eða eitthvað lítur óeðlilega út. Hafið samband við lækinn eða hjúkrunarfræðing ef það á við.

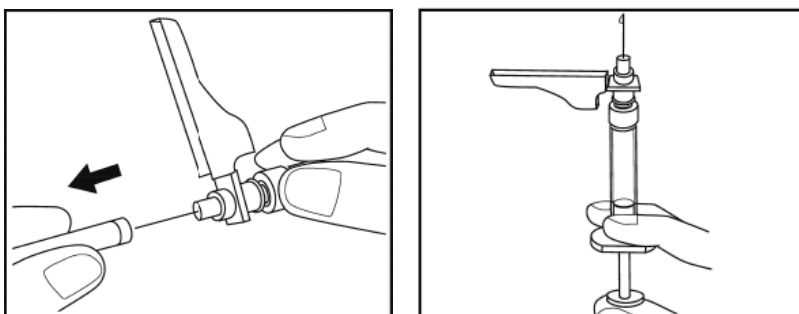
Skref 11 - Undirbúið stungustaðinn fyrir inndælingu undir húð



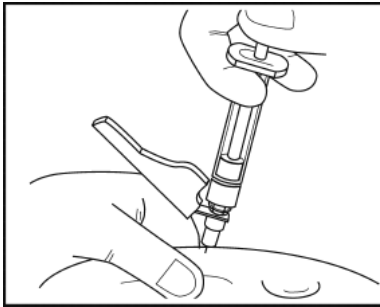
- Veljið ákjósanlegan stað (stungustað) á kvið fyrir inndælingu undir húð. Forðist svæðið í kring um naflann. Veljið annan stungustað en þann sem notaður var daginn áður til þess að húðin nái að jafna sig eftir inndælinguna.
- Notið hina sprittþurrkuna til að þrífa stungusvæðið sem þú hefur valið.

Skref 12 - Inndæling

- Takið hlífðarhettuna gætilega af nálinni og fleygið. Verið viss um að nálin komist ekki í snertingu við neitt áður en henni er stungið inn.
- Haldið sprautunni í augnhæð og látið nálina vísa upp.
- Fjarlægið loftbólur með því að slá létt í hlið sprautunnar með fingri til að loftbólurnar lyftist upp. Ýtið síðan létt á sprautustimpilinn þar til örlítið af vökva kemur úr nálinni.
- Klípið varlega í húðina sem búið var að hreinsa milli þumalfingurs og vísifingurs.



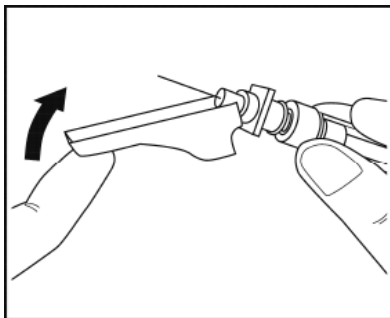
- Haldið húðinni þannig á meðan allri lausninni er dælt inn.
- Stingið allri nálinni í húðina sem haldið er klemmdri í þeirri afstöðu sem sýnd er á myndinni.
- Ýtið sprautustimplinum niður eins langt og hann kemst.



- Togið nálina út með því að halda sömu afstöðu og henni var stungið inn. Ekki nudda stungustaðinn.

Skref 13 - Eftir inndælingu

- Strax eftir inndælingu á að færa öryggishlífina yfir nálina þangað til hún smellur á réttan stað.



- Setjið sprautuna með nálinni í förgunarílátið.

Ef notaður er stærri skammtur af Cablivi en mælt er fyrir um

Ofskömmtun er ólíkleg þar sem eitt hettuglas inniheldur einungis einn skammt. Láttu lækninn vita ef þú telur að þú hafir fengið of stóran skammt.

Ef gleymist að nota Cablivi

Ef þú gleymir skammti skaltu taka hann ef innan við 12 klst. eru liðnar frá áætluðum tíma. Ef meira en 12 klst. eru liðnar frá því að taka átti skammtinn skaltu ekki taka þann skammt, heldur taka næsta skammt á áætluðum tíma.

Ef hætt er að nota Cablivi

Til að fá sem mestan ávinning af meðferðinni er mikilvægt að nota Cablivi samkvæmt fyrirmælum og í þann tíma sem læknirinn hefur ákveðið. Talið við lækninn áður en meðferð er hætt, því ef henni er hætt of snemma getur sjúkdómurinn komið aftur fram.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafið tafarlaust samband við lækninn ef eftirfarandi alvarlegar aukaverkanir koma fram.

Langvarandi eða mikil blæðing.

Læknirinn gæti ákveðið að hafa nánara eftirlit með þér eða breyta meðferðinni.

Aukaverkanir í klínískri rannsókn voru tilkynntar með eftirfarandi tíðni:

Mjög algengar, geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- blæðing úr tannholdi
- hiti
- þreyta
- höfuðverkur
- blóðnasir
- ofsakláði

Algengar, geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- blæðing úr auga
- blóðug uppköst
- blóð í hægðum
- svartar, tjörukenndar hægðir
- blæðing frá maga
- blæðing úr gyllinæð
- blæðing úr endaparmi
- viðbrögð á stungustað: útbrot, kláði og blæðing
- blæðing í heila sem kemur fram með miklum skyndilegum höfuðverk, uppköstum, minnkaðri meðvitund, hita, stundum með flogaköstum og stífum hálsi eða hálsverk
- vöðvaverkur
- heilablóðfall
- blóð í þvagi
- miklar tíðablæðingar
- blæðing í leggöngum
- blóðhósti
- mæði
- marblettir

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Viðauka V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Cablivi

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Cablivi má geyma við hitastig sem ekki er hærra en 25 °C í eitt tímabil sem er allt að 2 mánuðir, en ekki lengur en fyrningardagsetningin segir til um. Ekki setja Cablivi í kæli eftir að það hefur verið geymt við stofuhita. Látið lyfið aldrei vera við hærri hita en 30 °C.

Ekki skal nota Cablivi ef lausnin inniheldur agnir eða er mislit fyrir inndælingu.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Cablivi inniheldur

- **hettuglas með stofni**
 - Virka innihaldsefnið er caplacizumab.
Hvert hettuglas inniheldur 10 mg af caplacizumabi.
 - Önnur innihaldsefni eru súkrósi, vatnsfrí sítrónusýra, trínatríumsítrat díhýdrat (sjá kafla 2 „Cablivi inniheldur natríum“) og pólýsorbat 80.
- **áfyllt sprauta**
Áfyllta sprautan inniheldur 1 ml af vatni fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Cablivi og pakkningastærðir

Cablivi er:

- hvítur stungulyfsstofn (duft) í glerhettuglasi og
 - vatn fyrir stungulyf í áfylltri sprautu til að leysa upp stofninn
- Þegar stofninn er uppleystur í leysinum er upplausnin tær og litlaus eða örlítið gulleit.

Cablivi er fáanlegt í:

- stakri pakkningu sem hver inniheldur 1 hettuglas með caplacizumab stofni, 1 áfyllta sprautu með leysi, 1 millistykki fyrir hettuglas, 1 nál og 2 sprittþurrkur
- fjölpakkningu með 7 stökum pakkningum
- fjölskammta pakkningum með 7 hettuglösum með caplacizumab stofni, 7 áfylltum sprautum með leysi, 7 millistykkjum fyrir hettuglös, 7 nálum og 14 sprittþurrkum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Gjöf hleðsluskammts Cablivi í bláæð sem gefinn er í upphafi meðferðar á að vera í höndum heilbrigðisstarfsmanns. Undirbúningur Cablivi skammts til inndælingar í bláæð á að fara fram á sama hátt og fyrir inndælingu undir húð (sjá notkunarleiðbeiningar, skref 1 til 9 í kafla 3).

Hægt er að gefa Cablivi í bláæð með því að tengja sprautuna við hefðbundið Luer tengi á æðaslöngum eða með viðeigandi nál. Slönguna er hægt að skola með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.