

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Cablivi 10 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala s praškom vsebuje 10 mg kaplacizumaba*.

Ena napolnjena injekcijska brizga z vehiklom vsebuje 1 ml vode za injiciranje.

* Kaplacizumab je humanizirano bivalentno nanotelo, izdelano v *Escherichia coli* s tehnologijo rekombinantne DNA.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Bel liofiliziran prašek.

Vehikel je bistra, brezbarvna tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Cablivi je indicirano za zdravljenje odraslih in mladostnikov starih 12 let in več, težkih najmanj 40 kg, ki imajo epizode pridobljene trombotične trombocitopenične purpure (aTTP - acquired thrombotic thrombocytopenic purpura), skupaj z izmenjavo plazme in imunosupresivnim zdravljenjem.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Cablivi mora uvesti in nadzorovati zdravnik z izkušnjami v zdravljenju bolnikov s trombotičnimi mikroangiopatijami.

Odmerjanje

Prvi odmerek

Intravenska injekcija 10 mg kaplacizumaba pred izmenjavo plazme.

Naslednji odmerki

Dnevno subkutano dajanje 10 mg kaplacizumaba po vsaki končani izmenjavi plazme za trajanje dnevnega zdravljenja z izmenjavo plazme, čemur mu sledijo dnevne subkutane injekcije 10 mg kaplacizumaba še 30 dni po prenehanju dnevnega zdravljenja z izmenjavo plazme.

Če ob koncu tega obdobja obstajajo očitni dokazi nerazrešene bolezni imunskega sistema, je priporočljivo optimizirati imunosupresijski režim in nadaljevati dnevno subkutano dajanje 10 mg kaplacizumaba, dokler se znaki osnovne bolezni imunskega sistema ne razrešijo (npr. trajna normalizacija ravni aktivnosti ADAMTS13).

V programu kliničnega razvoja so kaplacizumab dajali vsak dan do 71 dni zapored. Na voljo so tudi podatki o ponovnem zdravljenju s kaplacizumabom (glejte poglavje 5.1).

Izpuščeni odmerek

Prvi odmerek kaplacizumaba je treba dati intravensko pred prvo izmenjavo plazme. Če je prvi intravenski odmerek kaplacizumaba izpuščen in je že opravljena izmenjava plazme, je treba prvi odmerek kaplacizumaba še vedno dati intravensko po končani izmenjavi plazme, naslednji odmerek pa je treba dati subkutano naslednji dan v skladu z običajnim urnikom odmerjanja. Izpuščeni odmerek zdravila Cablivi je možno dati v roku 12 ur. Če mine več kot 12 ur od takrat, ko bi bilo treba odmerek dati, se izpuščenega odmerka NE sme dati; naslednji odmerek se da po običajnem urniku odmerjanja.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Za posebne pomisleke pri bolnikih s hudo okvaro jeter glejte poglavje 4.4.

Starejši bolniki

Čeprav so izkušnje s kaplacizumabom pri starejših omejene, ni znakov, ki bi kazali, da je treba za starejše bolnike odmerek prilagoditi ali uporabiti posebne previdnostne ukrepe (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost kaplacizumaba pri pediatrični populaciji v kliničnih študijah nista bili dokazani. Odmerjanje zdravila Cablivi pri mladostnikih starih 12 let in več, težkih najmanj 40 kg je enako kot pri odraslih (glejte poglavje 5.2). Priporočil o odmerjanju zdravila Cablivi za pediatrične bolnike s telesno maso nižjo od 40 kg ni mogoče podati.

Način uporabe

Prvi odmerek zdravila Cablivi je treba dati v obliki intravenske injekcije. Naslednje odmerke se da v obliki subkutane injekcije v trebuh.

Injiciranju v predel okoli popka se je treba izogibati; v isto četrtino trebuha se ne sme injicirati zaporedoma.

Bolniki ali skrbniki lahko zdravilo injicirajo sami, če so se ustrezno izurili v tehniki subkutanega injiciranja.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila Cablivi pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil, je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Krvavitve

Zdravilo Cablivi poveča tveganje za krvavitve. Pri bolnikih, ki so prejeli kaplacizumab, so poročali o primerih večjih krvavitev, vključno s smrtno nevarnimi krvavitvami in krvavitvami s smrtnim

izidom, zlasti pri bolnikih, ki so hkrati prejeli antiagregacijska zdravila ali antikoagulantne. Pri bolnikih z osnovnimi boleznimi, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve, je treba kaplacizumab uporabljati previdno.

V primeru klinično pomembne krvavitve je treba zdravljenje z zdravilom Cablivi prekiniti. Po potrebi se lahko za korekcijo hemostaze razmisli o uporabi koncentrata von Willebrandovega faktorja. Zdravljenje z zdravilom Cablivi se sme nadaljevati šele po nasvetu zdravnika z izkušnjami v obravnavi trombotičnih mikroangiopatij. V primeru ponovnega začetka uporabe zdravila Cablivi je treba bolnike natančno spremljati glede znakov krvavitve.

Pri sočasni uporabi peroralnih antikoagulantov, antiagregacijskih zdravil, trombolitičnih zdravil ali heparina

Tveganje za krvavitve se poveča v primeru sočasne uporabe zdravila Cablivi z drugimi zdravili, ki vplivajo na hemostazo in koagulacijo. Uvedba ali nadaljevanje zdravljenja s peroralnimi antikoagulanti (npr. antagonisti vitamina K ali neposrednimi peroralnimi antikoagulanti [DOAC – direct oral anticoagulants], kot so zaviralci trombina ali zaviralci faktorja Xa), antiagregacijskimi zdravili, trombolitičnimi zdravili, kot je na primer urokinaza, tkivnim aktivatorjem plazminogena (tPA) (npr. alteplaza) ali heparinom zahteva skrben razmislek in natančen klinični nadzor.

Pri bolnikih s koagulopatijami

Zaradi možnega zvečanega tveganja za krvavitev je treba pri uporabi zdravila Cablivi pri bolnikih s koagulopatijo kot osnovno boleznijo (npr. hemofilijo, drugimi pomanjkanji koagulacijskih faktorjev) izvajati natančno klinično spremljanje.

Pri bolnikih, ki bodo operirani

Če ima bolnik predvideno elektivno operacijo, invaziven zobozdravstveni poseg ali kakšen drug invaziven poseg, mu je treba naročiti, naj zdravnika ali zobozdravnika obvesti, da uporablja kaplacizumab; zdravljenje je priporočljivo prekiniti vsaj 7 dni pred načrtovanim posegom. Bolnik mora o načrtovanem posegu obvestiti tudi zdravnika, ki nadzoruje zdravljenje s kaplacizumabom. Ko tveganje za kirurško krvavitev mine in bolnik znova začne uporabljati kaplacizumab, je treba bolnika natančno spremljati glede znakov krvavitve.

Če je potrebna nujna operacija, je priporočljivo za korekcijo hemostaze razmisliti o uporabi koncentrata von Willebrandovega faktorja.

Huda okvara jeter

Formalnih študij s kaplacizumabom pri bolnikih s hudo akutno ali kronično okvaro jeter niso izvedli in podatkov glede uporabe kaplacizumaba pri tej populaciji ni. Za uporabo zdravila Cablivi pri tej populaciji je treba opraviti oceno koristi/tveganja in uvesti natančno klinično spremljanje.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja, v katerih bi ocenili uporabo kaplacizumaba s peroralnimi antikoagulanti (npr. antagonisti vitamina K, direktnimi peroralnimi antikoagulanti (DOAC), kot so zaviralci trombina ali zaviralci faktorja Xa), antiagregacijskimi zdravili, trombolitičnimi zdravili, kot je na primer urokinaza, tPA (npr. alteplaza) ali heparinom, niso izvedli (glejte poglavje 4.4 *Pri sočasni uporabi peroralnih antikoagulantov, antiagregacijskih zdravil, trombolitičnih zdravil ali heparina*).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi kaplacizumaba pri nosečnicah ni. Študije na morskih prašičkih niso pokazale nikakršnega učinka kaplacizumaba na samico mater ali plod (glejte poglavje 5.3). Zaradi previdnosti se je uporabi zdravila Cablivi med nosečnostjo najbolje izogniti.

Dojenje

Podatkov o uporabi kaplacizumaba pri doječih ženskah ni. Ni znano, ali se kaplacizumab izloča v materino mleko. Tveganja za otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Učinki kaplacizumaba na plodnost pri ljudeh niso znani. V študijah toksičnosti pri živalih niso opazili vpliva kaplacizumaba na parametre plodnosti pri samcih in samicah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Cablivi nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki v kliničnih študijah TITAN in HERCULES so bili epistaksa, glavobol in krvavitev dlesni. Najpogostejši resni neželeni učinek je bila epistaksa.

Tabelarni seznam neželenih reakcij

Neželeni učinki so spodaj naštet po organskih sistemih MedDRA in pogostnosti. Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Tabela 1: Seznam neželenih učinkov v študijah TITAN in HERCULES

Organski sistem (MedDRA)	Zelo pogosti	Pogosti
Bolezni živčevja	glavobol	možganska kap
Očesne bolezni		krvavitev v očesu*
Žilne bolezni		hematom*
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa*	dispneja, hemoptiza*
Bolezni prebavil	krvavitev dlesni*	hematemeza*, hematohezija, melena*, krvavitev iz zgornjih prebavil*, hemoroidna krvavitev*, krvavitev iz rektuma*, hematom trebušne stene*
Bolezni kože in podkožja	urtikarija	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija
Bolezni sečil		hematurija*
Motnje reprodukcije in dojk		menoragija*, krvavitev iz nožnice*

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija, utrujenost	krvavitev na mestu injiciranja*, pruritus na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		subarahnoidna krvavitev*

*dogodki krvavitve: glejte spodaj

Opis izbranih neželenih učinkov

Krvavitve

V kliničnih študijah so se dogodki krvavitve pojavili v različnih telesnih sistemih, neodvisno od trajanja zdravljenja. V obdobju po prihodu zdravila na trg so pri bolnikih, ki so prejeli kaplacizumab, poročali o primerih večjih krvavitve, vključno s smrtno nevarnimi krvavitvami in krvavitvami s smrtnim izidom, zlasti pri tistih, ki so hkrati prejeli antiagregacijska zdravila ali antikoagulate. V primeru klinično pomembne krvavitve je treba razmisliti o ukrepih, opisanih v poglavjih 4.4 in 4.9.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja obstaja na podlagi farmakološkega delovanja kaplacizumaba možnost večjega tveganja za krvavitve. Priporoča se natančno spremljanje glede znakov in simptomov krvavitve (glejte poglavje 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi antitrombotiki, oznaka ATC: **B01AX07**.

Mehanizem delovanja

Kapacizumab je humanizirano bivalentno nanotelo, sestavljeno iz dveh identičnih humaniziranih gradnikov (PMP12A2hum1), ki sta genetsko povezana z veznim tri-alaninskim elementom, in cilja domeno A1 von Willebrandovega faktorja ter zavira medsebojno delovanje med von Willebrandovim faktorjem in trombociti. Tako kaplacizumab preprečuje z von Willebrandovim faktorjem posredovano ultra veliko adhezijo trombocitov, ki je značilna za aTPP. Vpliva tudi na razpoložljivost von Willebrand faktorja, kar povzroči prehodno znižanje skupne ravni antigena von Willebrandovega faktorja in sočasno znižanje ravni faktorja VIII:C med zdravljenjem.

Farmakodinamični učinki

Zaviranje tarčnega mesta

Farmakološki učinek kaplacizumaba na zaviranje tarčnega mesta so ocenili z dvema biomarkerjema aktivnosti von Willebrandovega faktorja: z agregacijo trombocitov z ristocetinom (RIPA - ristocetin-induced platelet aggregation) in z ristocetinskim kofaktorjem (RICO - ristocetin cofactor). Ravni RIPA in RICO, ki so padle pod 10 % oz. 20 %, so pokazale, da kaplacizumab povsem zavira

agregacijo trombocitov, pri kateri posreduje von Willebrandov faktor. Vse klinične študije s kaplacizumabom so pokazale hitro znižanje ravni RIPA in/ali RICO po začetku zdravljenja, s povrnitvijo na izhodiščne ravni v 7 dneh po prekinitvi. 10 mg subkutani odmerek pri bolnikih z aTTP je izzval popolno zaviranje agregacije trombocitov, pri kateri posreduje von Willebrandov faktor, kar dokazujejo ravni testa RICO < 20 % med celotnim časom zdravljenja.

Razpoložljivost tarčnega mesta

Farmakološki učinek kaplacizumaba na razpoložljivost tarčnega mesta so izmerili z antigenom von Willebrandovega faktorja in aktivnostjo strjevanja faktorja VIII (faktor VIII:C) kot biomarkerjema. Po ponavljajočem dajanju kaplacizumaba so v kliničnih študijah opazili 30-50% znižanje ravni antigena von Willebrandovega faktorja, ki je doseglo maksimum v 1 do 2 dneh zdravljenja. Ker deluje von Willebrandov faktor kot nosilec za faktor VIII, so znižane ravni antigena von Willebrandovega faktorja povzročile podobno znižanje ravni faktorja VIII:C. Znižane ravni antigena von Willebrandovega faktorja in FVIII:C so bile prehodne in so se po prekinitvi zdravljenja vrnile na izhodiščne.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost kaplacizumaba pri odraslih, ki so imeli epizodo aTTP, sta bili ugotovljeni v 3 randomiziranih, nadzorovanih študijah: študija faze III ALX0681-C301 "HERCULES", študija faze III ALX0681-C302 "Post-HERCULES" in študija faze II ALX-0681-2.1/10 "TITAN".

Učinkovitost

Študija ALX0681-C301 (HERCULES)

V tej dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, so bolnike z epizodo aTTP randomizirali v razmerju 1:1 za prejetje kaplacizumaba ali placeba, kot dodatek dnevni izmenjavi plazme in imunosupresiji. Bolniki so v študiji prejeli eno intravensko bolusno injekcijo z 10 mg kaplacizumaba ali placeba pred prvo izmenjavo plazme. Temu je sledilo dnevno subkutano injiciranje 10 mg kaplacizumaba ali placeba vsakokrat po izvedeni izmenjavi plazme, kar se je nadaljevalo celotno obdobje dnevne izmenjave plazme in še 30 dni zatem. Če je bila po koncu tega obdobja zdravljenja še vedno prisotna aktivnost osnovne bolezni (kar je kazalo na grozeče tveganje za ponovitev), je bilo možno zdravljenje tedensko podaljševati za največ 4 tedne, skupaj z optimizacijo imunosupresije. Če se je v času zdravljenja s študijskim zdravilom pojavila ponovitev, so bolniki prešli na odprto zdravljenje s kaplacizumabom. Ponovno so jih zdravili ves čas dnevne izmenjave plazme in nato še 30 dni po tem. Če so bili na koncu tega obdobja zdravljenja še prisotni znaki osnovne bolezni, je bilo možno odprto zdravljenje s kaplacizumabom tedensko podaljševati za največ 4 tedne, skupaj z optimizacijo imunosupresije. Bolnike so 1 mesec po prenehanju zdravljenja spremljali. V primeru ponovitve v obdobju spremljanja (tj. po koncu zdravljenja s študijskim zdravilom) študijskega zdravila niso ponovno uvedli, ponovni pojav pa so zdravili s standardno nego.

V tej študiji je bilo randomiziranih 145 bolnikov, ki je doživelo epizodo aTTP (72 na prejetje kaplacizumaba in 73 na prejetje placeba). Starostni razpon bolnikov je bil od 18 do 79 let, s povprečjem 46 let. Polovica bolnikov je imela svojo prvo epizodo aTTP. Izhodiščne značilnosti bolezni so bile tipične za aTTP.

Mediano trajanje zdravljenja s kaplacizumabom v dvojno slepem obdobju je bilo 35 dni.

Zdravljenje s kaplacizumabom je povzročilo statistično značilno zmanjšanje časa do odziva števila trombocitov ($p < 0,01$). Za bolnike, zdravljen s kaplacizumabom, je bilo 1,55-krat bolj verjetno, da so na kateri koli časovni točki dosegli odziv števila trombocitov, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom.

Zdravljenje s kaplacizumabom je povzročilo 74-% zmanjšanje opazovanega dogodka, sestavljenega iz odstotka bolnikov, ki so umrli zaradi aTTP (0/72; placebo 3/73), imeli poslabšanje aTTP (3/72; placebo 28/73) ali vsaj en velik trombembolični dogodek v času zdravljenja s študijskim zdravilom

(6/72; placebo 6/73) ($p < 0,0001$). V skupini s kaplacizumabom ni umrl noben bolnik, v skupini s placebo pa so v času zdravljenja s študijskim zdravilom umrli 3 bolniki.

Delež bolnikov s ponovitvijo aTTP (poslabšanje ali recidiv) v celotnem študijskem obdobju (vključno z 28-dnevnim spremljanjem po prenehanju zdravljenja s študijskim zdravilom) je bil 67 % manjši v skupini s kaplacizumabom (9/72; ponovitev: 6/72) v primerjavi s skupino s placebo (28/73; ponovitev 0/73) ($p < 0,001$).

Noben od bolnikov, zdravljenih s kaplacizumabom (0/72), ni bil odporen na zdravljenje (opredeljeno kot odsotnost podvojitve števila trombocitov po 4 dneh standardnega zdravljenja in zvišanja LDH) v primerjavi s tremi bolniki v skupini s placebo (3/73).

Zdravljenje s kaplacizumabom je zmanjšalo povprečno število dni izmenjave plazme, uporabljeno količino plazme, povprečno dolžino zdravljenja na oddelku za intenzivno nego in povprečno dolžino hospitalizacije v obdobju zdravljenja s študijskim zdravilom.

Tabela 2: Povzetek števila dni izmenjave plazme (PE - plasma exchange), celokupnega volumna uporabljene plazme, števila dni v bolnišnici in na oddelku za intenzivno nego (ICU - intensive care unit) pri populaciji, ki so jo nameravali zdraviti (ITT - intention to treat population)

		Placebo	Kaplacezumab
Število dni izmenjave plazme (dnevi)	N Povprečje (SE)	73 9,4 (0,81)	71 5,8 (0,51)
Celokupni volumen uporabljene plazme (liter)	N Povprečje (SE)	73 35,93 (4,17)	71 21,33 (1,62)
Dolžina hospitalizacije (dnevi)	N Povprečje (SE)	73 14,4 (1,22)	71 9,9 (0,70)
Število dni na oddelku za intenzivno nego	N Povprečje (SE)	27 9,7 (2,12)	28 3,4 (0,40)

N: število ocenjenih bolnikov; SE: standardna napaka

Študija ALX0681-C302 (Post-HERCULES)

Študija Post-HERCULES je bila 36-mesečna spremljevalna študija III. faze po študiji HERCULES (matični študiji) za oceno dolgoročnih izidov ter varnosti in učinkovitosti ponovne uporabe kaplacezumaba pri bolnikih s ponovitvijo aTTP. Skupno so bili v študijo Post-HERCULES vključeni 104 od 108 bolnikov, ki so dokončali matično študijo (75 bolnikov, ki so v študiji HERCULES prejeli kaplacezumab [49 od teh pred vključitvijo v Post-HERCULES ni imelo ponovitve aTTP], in 29 bolnikov, ki so v študiji HERCULES prejeli le standardno zdravljenje). V študiji Post-HERCULES so bolniki prišli na pregled dvakrat na leto. Bolniki so lahko za zdravljenje ponovitve aTTP skupaj s standardnim zdravljenjem odprto (neslepljeno) prejeli tudi kaplacezumab.

Skupno je imelo vsaj 1 ponovitev aTTP 19 bolnikov, šest bolnikov pa je imelo 2. ponovitve. Pri bolnikih, ki so zaradi ponovitve prejeli kaplacezumab, so ob koncu študije vsi primeri aTTP od pojava prve ponovitve minili ali so minevali.

V celoti so se varnostne značilnosti med ponovnim zdravljenjem s kaplacezumabom skladale z varnostnimi značilnostmi, ugotovljenimi v drugih kliničnih študijah aTTP.

Imunogenost

V kliničnih študijah so se pri do 11 % bolnikov zaradi zdravljenja razvila protitelesa proti zdravilu (ADA – anti-drug antibodies). Vpliva na klinično učinkovitost niso opazili in niso ugotovili, da bi bili s temi odzivi ADA povezani resni neželeni dogodki.

Pediatrična populacija

Glejte poglavje 4.2 za informacije o pediatrični uporabi in poglavje 5.2 za rezultate modeliranja in simulacijskih študij pri pediatričnih bolnikih. Kliničnih podatkov o pediatričnih bolnikih ni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko kaplacizumaba so preučili pri zdravih osebah po enkratnem intravenskem infundiranju in po enkratnem in ponavljajočem subkutanem injiciranju. Farmakokinetiko pri bolnikih s aTTP so preučili po enkratnem intravenskem in po ponavljajočem subkutanem injiciranju.

Kaže, da farmakokinetika kaplacizumaba ni odvisna od odmerka, na kar kaže razpoložljivost zdravila, odvisna od tarčnega mesta. Pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli 10 mg kaplacizumaba subkutano enkrat na dan, so največjo koncentracijo opazili 6-7 ur po odmerku, stanje dinamičnega ravnovesja pa je bilo doseženo po prvem dajanju, z minimalno akumulacijo.

Absorpcija

Po subkutanem dajanju se kaplacizumab hitro in skoraj povsem absorbira (ocenjen $F > 0,901$) v sistemski cirkulaciji.

Porazdelitev

Po absorpciji se kaplacizumab veže na tarčno mesto in porazdeli po dobro prekrvljenih organih. Pri bolnikih z aTTP je ocenjen centralni volumen porazdelitve 6,33 l.

Biotransformacija in izločanje

Farmakokinetika kaplacizumaba je odvisna od izraženosti tarčnega von Willebrandovega faktorja. Večje ravni antigena von Willebrandovega faktorja, kot pri bolnikih z aTTP, povečajo frakcijo kompleksa zdravilo-tarčno mesto, ki se ohrani v cirkulaciji. Zato je $t_{1/2}$ kaplacizumaba odvisen od ravni njegove koncentracije in ravni tarčnega mesta. Predvideva se, da se kaplacizumab, vezan na tarčno mesto, v jetrih katabolizira, za nevezan kaplacizumab pa se predvideva ledvični očištek.

Značilnosti za specifične skupine

Farmakokinetika kaplacizumaba je bila določena na podlagi populacijske farmakokinetične analize. Telesna masa je vplivala na farmakokinetiko kaplacizumaba (glejte spodaj poglavje Pediatrična populacija). Preučili so razlike v različnih podpopulacijah. V preučevanih populacijah spol, starost, krvna skupina in rasa niso vplivali na farmakokinetiko kaplacizumaba v klinično pomembnem obsegu.

Okvara ledvic ali jeter

Formalnih študij učinka okvare jeter ali ledvic na farmakokinetiko kaplacizumaba niso izvedli. V populacijskem modelu FK/FD je imelo delovanje ledvic (CR_{CL}) statistično značilen učinek, ki se je odražal v manjšem povečanju napovedane izpostavljenosti (AUC_{ss}) pri hudi okvari ledvic. V kliničnih študijah bolnikov s TTP bolniki z ledvično okvaro niso imeli dodatnega tveganja za neželene učinke.

Pediatrična populacija

Na podlagi združenih podatkov kliničnih študij pri odraslih je bil razvit farmakokinetično-farmakodinamični (FK/FD) model, ki opisuje medsebojno delovanje kaplacizumaba in antigena proti von Willebrandovemu faktorju (vWF:Ag) v različnih odraslih populacijah po intravenski in subkutani uporabi kaplacizumaba v različnih ravneh odmerkov. Za otroke v starosti od 2 do 18 let so na podlagi tega FK/FD modela izvedli simulacije; te napovedujejo, da sta pričakovani izpostavljenost in supresija vWF:Ag podobni kot pri odraslih, če je pri otrocih s telesno maso ≥ 40 kg uporabljen odmerek za

odrasle (10 mg/dan) oziroma če je pri otrocih s telesno maso < 40 kg uporabljen polovični odmerek za odrasle (5 mg/dan).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Skladno z načinom delovanja so toksikološke študije kaplacizumaba pokazale večjo tendenco h krvavitvam pri morskih prašičkih (hemoragično podkožno tkivo na mestu injiciranja) in opicah cynomolgus (hemoragično podkožno tkivo na mestu injiciranja, krvavitev iz nosu, pretirana menstrualna krvavitev, hematoma na mestih prijemanja živali ali eksperimentalnih postopkih, podaljšana krvavitev na mestih injiciranja). Nadalje so opazili s farmakologijo povezano znižanje ravni antigena von Willebrandovega faktorja ter posledično faktorja VIII:C pri opicah cynomolgus, kot tudi pri morskih prašičkih, pri katerih je do znižanja ravni faktorja VIII:C prišlo v manjši meri.

V študiji razvoja zarodka in plodu, ki so jo opravili pri morskih prašičkih, niso opazili znakov toksičnosti. Nadaljnja študija toksikokinetike pri brejih morskih prašičkih je ocenjevala izpostavljenost samic mater in plodov kaplacizumabu. Rezultati kažejo, da so samice matere izpostavljene kaplacizumabu, plodovi pa v veliko manjši meri; o vplivu na razvoj plodu niso poročali. Izpostavljenost ploda kaplacizumabu je pri primatih in ljudeh negotova, saj prevladuje mnenje, da beljakovine brez dela Fc ne morejo prosto prehajati skozi posteljico.

Študij za ocenitev mutagenega potenciala kaplacizumaba niso opravili, saj ti testi niso pomembni za biološka zdravila. Na podlagi ocene tveganja za kancerogenost se smatra, da namenske študije niso potrebne.

Namenskih študij na živalih, s katerimi bi ocenjevali učinek kaplacizumaba na plodnost samcev in samic, niso opravili. V testih toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri opicah cynomolgus niso opazili vpliva kaplacizumaba na parametre plodnosti pri samcih (velikost mod, funkcija sperme, histopatološke analize mod in obmodka) in samicah (histopatološke analize razmnoževalnih organov, periodična vaginalna citologija).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

saharoza
brezvodna citronska kislina (E330)
trinatrijev citrat dihidrat (E331)
polisorbat 80

Vehikel

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila Cablivi ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte vial

5 let.

Rekonstituirana raztopina

Kemična in fizična stabilnost med uporabo je bila dokazana za 4 ure pri temperaturi 25 °C. Z mikrobiološkega stališča velja, da je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metoda rekonstitucije izločuje tveganje mikrobne kontaminacije. Če uporabnik zdravila ne uporabi takoj, je sam odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Cablivi lahko shranjujete pri temperaturi do 25 °C za enkratno obdobje do 2 mesecev, vendar ne dlje kot je rok uporabnosti. Zdravila Cablivi, ki ste ga shranjevali pri sobni temperaturi, ne vračajte v hladilnik za ponovno shranjevanje.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek

Viala (steklo tipa I) z zamaškom (butilna guma), tesnilom (aluminij) in zaporko (polipropilen), ki vsebuje 10 mg kaplacizumaba.

Vehikel

Napolnjena injekcijska brizga (vložek iz stekla tipa I, zaprt z zamaškom iz bromobutilne gume) z 1 ml vode za injekcije.

Velikost pakiranja

- enoodmerno pakiranje, ki vsebuje 1 vialo s praškom, 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom, 1 nastavek za vialo, 1 hipodermično iglo (velikosti 30G) in 2 alkoholni blazinici.
- večodmerno pakiranje, ki vsebuje 7 enoodmernih pakiranj.
- večodmerno pakiranje, ki vsebuje 7 vial s praškom, 7 napolnjenih injekcijskih brizg z vehiklom, 7 nastavkov za vialo, 7 hipodermičnih igel (velikosti 30G) in 14 alkoholnih blazinic.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Za intravensko in subkutano dajanje s pomočjo nastavka za vialo rekonstituirajte prašek v viali z vso količino vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi. Vehikel dodajajte počasi in ga nežno mešajte, da se raztopina ne speni. Viala s priključeno brizgo naj na površini 5 minut stoji pri sobni temperaturi.

Rekonstituirana raztopina je bistra, brezbarvna ali nekoliko rumenkasta. Vizualno jo je treba pregledati, da ne vsebuje delcev. Raztopine z delci ne uporabljajte.

Celotno količino rekonstituirane raztopine prenesite nazaj v stekleno brizgo, nato pa ves volumen brizge takoj aplicirajte (glejte poglavje 6.3).

Zdravilo Cablivi je samo za enkratno uporabo. Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 31. avgust 2018
Datum zadnjega podaljšanja: 17. april 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
 - ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
-
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Cablivi na trg v posamezni državi članici mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom uskladiti vsebino in obliko opozorilne kartice za bolnika, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in morebitnimi drugimi vidiki.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer bo zdravilo Cablivi na trgu, vsi bolniki/skrbniki, ki bodo predvidoma uporabljali zdravilo Cablivi, prejeli sledečo opozorilno kartico, ki bo vsebovala naslednje ključno sporočilo:

- da bi zmanjšali tveganje za resne krvavitve, posebej v nujnih stanjih (kot je npr. nezgoda), mora bolnik oz. njegov skrbnik obvestiti zdravnika o blokadi von Willebrandovega faktorja, povzročeni s tem zdravilom.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Cablivi 10 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
kaplacizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala s praškom vsebuje 10 mg kaplacizumaba.
Ena napolnjena injekcijska brizga z vehiklom vsebuje 1 ml vode za injekcije.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, brezvodna citronska kislina, trinatrijev citrat dihidrat, polisorbit 80.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Vsebina:

1 viala s praškom
1 brizga z vehiklom
1 sterilni nastavki za vialo
1 sterilna igla
2 alkoholni blazinici

Vsebina:

7 vial s praškom
7 brizg z vehiklom
7 sterilnih nastavkov za vialo
7 sterilnih igel
14 alkoholnih blazinic

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska in subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Cablivi je dovoljeno za enkratno največ 2-mesečno obdobje shranjevanja pri sobni temperaturi (do 25 °C).

Datum odvzema iz hladilnika: _____

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde, Belgija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1305/001

EU/1/18/1305/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Cablivi

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****Večodmerno pakiranje (vsebuje modro okence)****1. IME ZDRAVILA**

Cablivi 10 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
kaplacizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala s praškom vsebuje 10 mg kaplacizumaba.
Ena napolnjena injekcijska brizga z vehiklom vsebuje 1 ml vode za injekcije.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, brezvodna citronska kislina, trinatrijev citrat dihidrat, polisorbat 80.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Večodmerno pakiranje: 7 enoodmernih pakiranj

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska in subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Cablivi je dovoljeno za enkratno največ 2-mesečno obdobje shranjevati pri sobni temperaturi (do 25 °C).

Datum odvzema iz hladilnika: _____

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1305/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Cablivi

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**NOTRANJA ŠKATLA****Večodmerno pakiranje (brez modrega okenca)****1. IME ZDRAVILA**

Cablivi 10 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
kaplacizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala s praškom vsebuje 10 mg kaplacizumaba.
Ena napolnjena injekcijska brizga z vehiklom vsebuje 1 ml vode za injekcije.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, brezvodna citronska kislina, trinatrijev citrat dihidrat, polisorbat 80.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Vsebina:

- 1 viala s praškom
- 1 brizga z vehiklom
- 1 sterilen nastavak za vialo
- 1 sterilna igla
- 2 alkoholni blazinici

Del večodmerne pakiranja, ločena prodaja ni možna.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska in subkutana uporaba
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Cablivi je dovoljeno za enkratno največ 2-mesečno obdobje shranjevati pri sobni temperaturi (do 25 °C).

Datum odvzema iz hladilnika: _____

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1305/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Cablivi

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN

NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Cablivi 10 mg prašek za raztopino za injiciranje
kaplacizumab
i.v. in s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA BRIZGE Z VEHIKLOM

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vehikel za zdravilo Cablivi

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml vode za injekcije

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Cablivi 10 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje kaplacizumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Cablivi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Cablivi
3. Kako uporabljati zdravilo Cablivi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Cablivi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Cablivi in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Cablivi vsebuje učinkovino kaplacizumab. Uporablja se za zdravljenje epizode **pridobljene trombotične trombocitopenične purpure** pri odraslih in pri mladostnikih starih 12 let in več, težkih najmanj 40 kg. To je redka motnja strjevanja krvi, pri kateri v majhnih krvnih žilah nastajajo strdki. Ti strdki lahko zamašijo krvne žile in poškodujejo možgane, srce, ledvice ali druge organe. Zdravilo Cablivi prepreči nastajanje teh krvnih strdkov tako, da prepreči združevanje trombocitov v krvi. Na ta način zdravilo Cablivi zmanjša tveganje, da bi se ponovila še ena epizoda trombotične trombocitopenične purpure (acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) kmalu po prvi.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Cablivi

Ne uporabljajte zdravila Cablivi

- če ste alergični na kaplacizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravniku povejte, če:

- pretirano krvavite ali se vam pojavijo neobičajni simptomi, na primer glavobol, težko dihanje, utrujenost ali omedlevica; ti simptomi lahko kažejo na resno notranjo krvavitev. Morda vam bo zdravnik naročil, da prekinete zdravljenje. Zdravnik vam bo povedal, kdaj lahko zdravljenje nadaljujete.
- uporabljate zdravila za preprečevanje ali zdravljenje krvnih strdkov, na primer varfarin, heparin, rivaroksaban ali apiksaban. Zdravnik bo odločil, kako vas je treba zdraviti.
- uporabljate antiagregacijska zdravila, kot sta acetilsalicilna kislina ali nizkomolekularni heparin (ki preprečujejo strjevanje krvi). Zdravnik se bo odločil, kako se boste zdravili.
- imate motnjo strjevanja krvi, kot je hemofilija. Zdravnik se bo odločil, kako se boste zdravili.
- imate močno zmanjšano delovanje jeter. Zdravnik se bo odločil, kako se boste zdravili.

- imate načrtovan kirurški ali zobozdravstveni poseg. Zdravnik se bo odločil, ali ga je možno preložiti ali pa morate pred kirurškim ali zobozdravstvenim posegom prekiniti zdravljenje z zdravilom Cablivi.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Cablivi ni priporočljivo za otroke stare manj kot 12 let in težke manj kot 40 kg.

Druga zdravila in zdravilo Cablivi

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravniku povejte tudi, če uporabljate antikoagulate, kot so antagonisti vitamina K, rivaroksaban, apiksaban za zdravljenje krvnih strdkov ali antiagregacijska zdravila, kot sta acetilsalicilna kislina ali nizkomolekularni heparin, ki preprečujejo strjevanje krvi.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali načrtujete zanositev, to povejte zdravniku. Uporaba zdravila Cablivi med nosečnostjo ni priporočljiva.

Zdravniku povejte, če dojite. Zdravnik vam bo svetoval, ali naj prekinete dojenje ali uporabo zdravila Cablivi, po presoji koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z zdravilom Cablivi za vas.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne pričakuje se, da bi zdravilo Cablivi vplivalo na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Cablivi vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Cablivi

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravljenje z zdravilom Cablivi uvede zdravnik z izkušnjami v zdravljenju bolezni krvi.

Priporočeno zdravljenje je

- **prvi odmerek**
 - 1 viala, ki vam jo v veno injicira zdravstveni delavec,
 - zdravilo se daje pred začetkom izmenjave plazme.
- **naslednji odmerki**
 - 1 viala enkrat na dan v obliki subkutane injekcije (pod kožo na trebuhu),
 - subkutane injekcije se da po vsaki dnevni izmenjavi plazme,
 - po koncu dnevnih izmenjav plazme se zdravljenje z zdravilom Cablivi nadaljuje še vsaj 30 dni z injiciranjem 1 viala enkrat na dan,
 - zdravnik vam lahko naroči, naj z dnevnim zdravljenjem nadaljujete, dokler osnovni znaki bolezni ne minejo.

Zdravnik se lahko odloči, da si lahko zdravilo Cablivi injicirate sami ali ga vam injicira negovalec. V tem primeru bo zdravnik ali zdravstveni delavec vas ali vašega negovalca usposobil za dajanje zdravila Cablivi.

Navodila za uporabo

Prvo injekcijo zdravila Cablivi v veno vam mora dati zdravstveni delavec. Navodila za zdravstvene delavce o injiciranju zdravila Cablivi v veno so na koncu navodila za uporabo.

Za vsako injekcijo uporabite pakiranje s svežim kompletom za pripravo raztopine za injiciranje. Zdravila Cablivi si ne poskušajte injicirati, dokler vas zdravstveni delavec ni podučil, kako naj to počnete. Nikoli ne uporabite istega kompleta za dve injekciji.

1. korak – Čiščenje

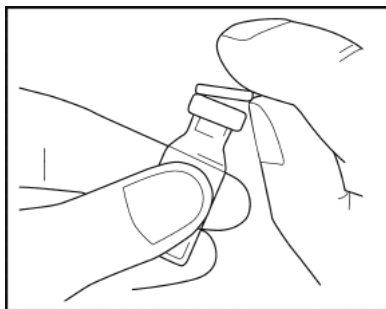
- Roke si temeljito umijte z milom in vodo.
- Pripravite čisto ravno površino, na katero položite pakiranje s kompletom.
- Prepričajte se, da imate pri roki vsebnik za odpadke.

2. korak – Pred uporabo

- Preverite, ali je pakiranje kompletno.
- **Preverite datum izteka roka uporabnosti.** Ne uporabljajte, če je datum izteka roka uporabnosti potekel.
- Pakiranja ali predmetov v njem ne uporabljajte, če so kakor koli poškodovani.
- Vse komponente kompleta položite na čisto in ravno površino.
- Če komplet ni bil shranjen pri sobni temperaturi, dovolite, da dosežeta viala in injekcijska brizga sobno temperaturo (15 °C – 25 °C) tako, da ju nekaj minut pustite stati na sobni temperaturi. Ne ogrevajte ju na noben drug način.

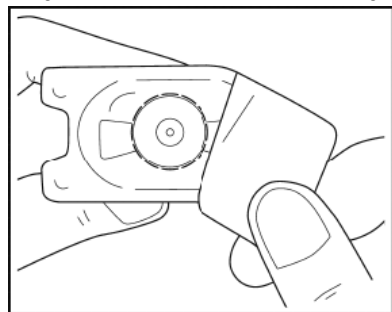
3. korak – Razkužite gumijast zamašek

- Z viala odstranite plastično snemljivo zaporko. Viala ne uporabite, če zelena plastična zaporka manjka.
- Izpostavljen gumijast zamašek očistite z eno od priloženih alkoholnih blazinic in počakajte, nekaj sekund, da se osuši.
- Po čiščenju se gumijastega zamaška več ne dotikajte in ne dovolite, da se dotakne kakšne druge površine.

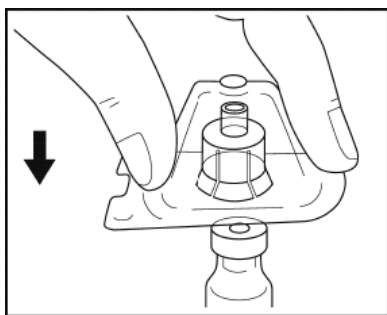


4. korak – Priključitev nastavka

- Z zapakiranega nastavka za vialo odstranite papirnat ovoj. Nastavek pustite v odprti plastični ovojnini. Nastavka se ne dotikajte.

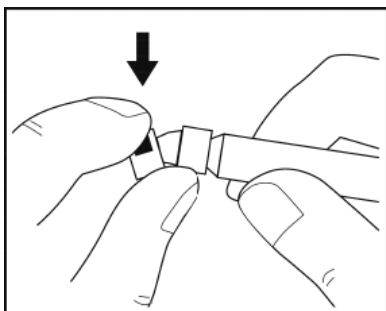


- Nastavek položite čez vialo, medtem pa naj nastavek ostane v plastični ovojnini.
- Čvrsto pritiskajte navzdol, da se nastavek zaskoči, konica nastavka pa prebode zamašek viala. Nastavek pustite priključen na vialo, **še vedno v zunanji ovojnini.**



5. korak – Priprava injekcijske brizge

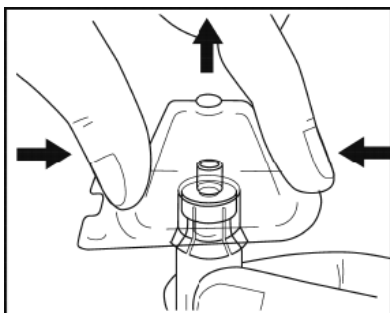
- Injekcijsko brizgo držite v roki in z drugo roko odlomite belo zaporko.
- Injekcijske brizge ne uporabljajte, če bela zaporka manjka, je zrahljana ali poškodovana.



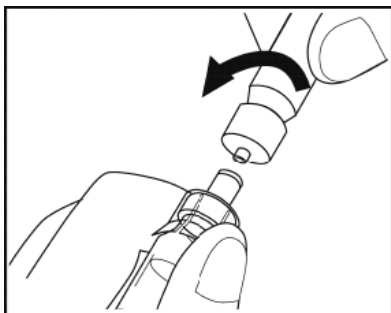
- **Konice injekcijske brizge se ne dotikajte** in ne dovolite, da se dotakne kakšne druge površine.
- Injekcijsko brizgo položite na čisto ravno površino.

6. korak – Injekcijsko brizgo povežite z nastavkom in vialo

- Vzemite vialo s priključenim nastavkom.
- Z nastavka odstranite plastično ovojnino tako, da vialo držite v eni roki in z drugo roko pritiskate na strani ovojnine nastavka, nato pa ovojnino dvignete navzgor. Pazite, da se nastavek ne loči od viale.

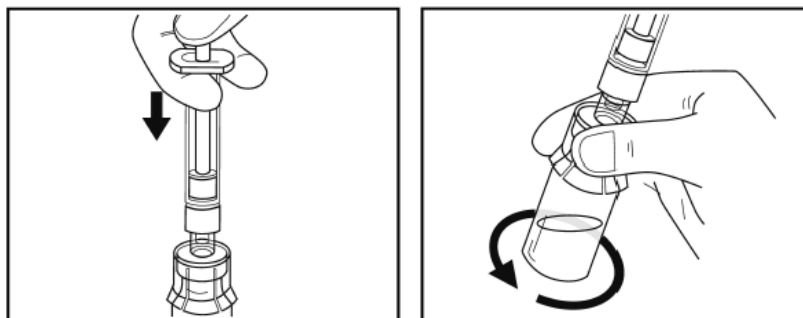


- V eni roki držite nastavek s priključeno vialo. Konico brizge položite na priključni del nastavka viale.
- Nežno zaklenite injekcijsko brizgo na vialo z obračanjem v desno, dokler ne začutite upora.



7. korak – Priprava raztopine

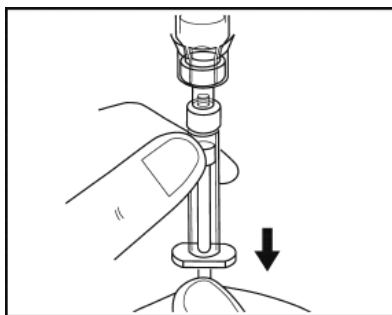
- Viala naj stoji vertikalno na površino z injekcijsko brizgo, ki gleda navzdol.
- Počasi potiskajte bat injekcijske brizge navzdol, dokler ni injekcijska brizga prazna. Injekcijske brizge ne odstranjujte od viala.
- Z injekcijsko brizgo povezano z nastavkom za vialo nežno obračajte vialo s priključeno injekcijsko brizgo, dokler se prašek ne raztopi. Preprečite penjenje. Viala **ne stresajte**.



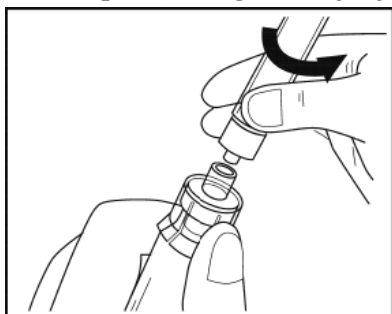
- Vialo s priključeno injekcijsko brizgo pustite stati na površini **5 minut** na sobni temperaturi, da se raztopina povsem raztopi. Bat se lahko ponovno dvigne sam od sebe – to je normalno.
- Po teh 5 minutah takoj preidite na 8. korak.

8. korak – Izvlek raztopine

- **Preverite, ali so v raztopini delci.** Ves prašek mora biti raztopljen, raztopina pa mora biti bistra.
- Bat injekcijske brizge počasi potiskajte do konca navzdol.
- Vse – vialo, nastavek in injekcijsko brizgo – obrnite na glavo.
- Držite jo vertikalno in počasi vlecite za bat, da vso raztopino prenesete v injekcijsko brizgo. Ne stresajte je.



9. korak - Priprava brizge na dajanje

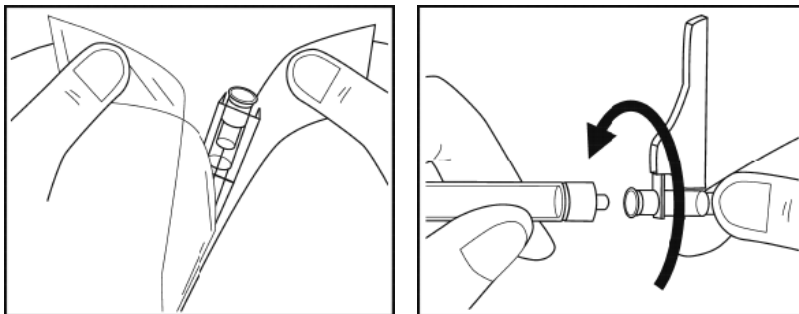


- Vse – vialo, nastavek in injekcijsko brizgo – obrnite s pravo stranjo navzgor (z injekcijsko brizgo na vrhu). Napolnjeno injekcijsko brizgo ločite od nastavka tako, da nastavek držite v eni roki in injekcijsko brizgo nežno obračate v levo.
- Vialo in priključen nastavek odložite v vsebnik za odpadke, ki so vam ga dali.
- **Ne dotikajte se** konice injekcijske brizge in ne dovolite, da se dotakne površine. Injekcijsko brizgo položite na čisto ravno površino.

- Pojdite na 10. korak za injiciranje kaplacizumaba pod kožo na trebuhu. Navodila za zdravstvene delavce o injiciranju zdravila Cablivi v veno najdete na koncu navodila.

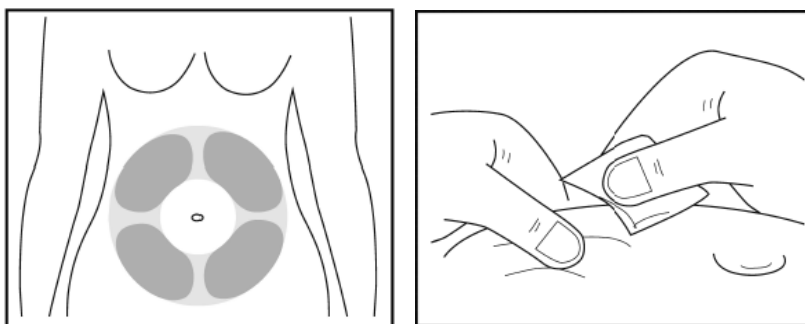
10. korak – Priključitev igle

- Iglo razpakirajte tako, da raztrgate papirnat ovoj s pakiranja igle in odstranite iglo z zaščitno zaporko.



- Ne odstranite zaporko z igle in iglo priključite na injekcijsko brizgo z obračanjem v desno, dokler ne začutite upora.
- Varnostni ščit igle povlecite nazaj.
- **Preverite vsebino injekcijske brizge.** Zdravila ne uporabljajte, če je motno, opazite grudice ali kako drugače ne zgleda normalno. V tem primeru se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

11. korak – Priprava mesta injiciranja za injiciranje pod kožo

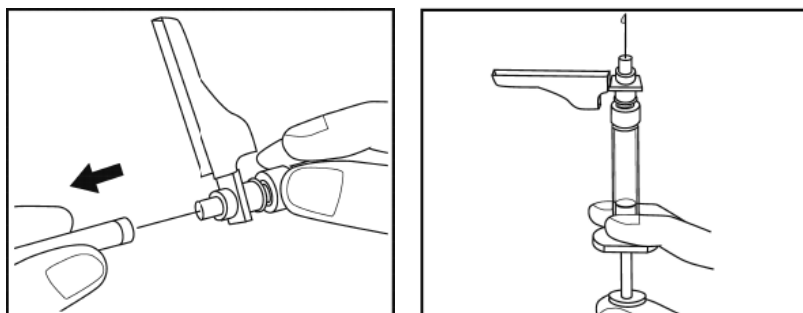


Izberite primerno mesto ("mesto injiciranja") na trebuhu za injiciranje pod kožo. Izogibajte se predelu okoli popka. Vsak dan izberite drugo mesto injiciranja, da si koža po injiciranju opomore.

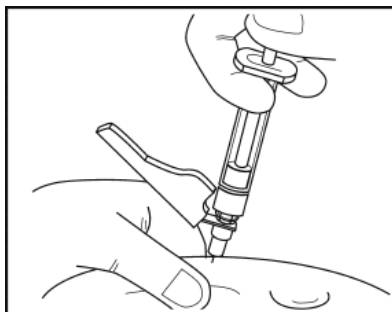
- Za očiščenje izbranega mesta injiciranje uporabite drugo alkoholno blazinico.

12. korak – Dajanje

- Z igle nežno odstranite zaščitno zaporko in jo zavržite. Prepričajte se, da se igla pred injiciranjem ničesar ne dotakne.
- Injekcijsko brizgo držite v višini oči tako, da gleda igla navzgor.
- Po strani injekcijske brizge potolcite s prstom, da se morebitni zračni mehurčki dvignejo do konice. Nato počasi pritiskajte na bat, da iz igle izteče majhna količina tekočine.
- Očiščeno kožo nežno stisnite med palec in kazalec, da naredite gubo.



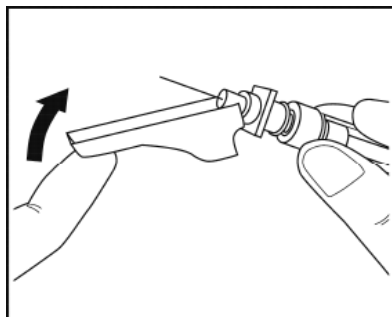
- Kožno gubo držite ves čas injiciranja.
- Celotno dolžino igle pod kotom vstavite v kožno gubo, kot prikazuje ilustracija.
- Bat pritisnite do konca navzdol.



- Iglo izvlecite pod enakim kotom, kot ste jo vstavili. Mesta injiciranja ne drgnite.

13. korak – Po dajanju

- Takoj po injiciranju povlecite varnostni ščit igle čez iglo, da se zaskoči.



- Injekcijsko brizgo z iglo zavržite v vsebnik za odpadke.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Cablivi, kot bi smeli

Ni verjetno, da bi uporabili večji odmerek, ker vsebuje ena viala samo en odmerek. Zdravniku povejte, če menite, da ste dobili preveliki odmerek.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Cablivi

Če izpustite odmerek, ga uporabite, če je od načrtovanega časa poteklo manj kot 12 ur. Če je od časa, ko bi si morali dati odmerek, poteklo več kot 12 ur, izpuščenega odmerka ne nadomestite, temveč si naslednji odmerek injicirajte ob običajnem času.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Cablivi

Da bi imeli od zdravljenja kar največ koristi, je pomembno, da zdravilo Cablivi uporabljate, kot je predpisano in tako dolgo, kot vam naroči zdravnik. Preden prenehate uporabljati zdravilo, se pogovorite z zdravnikom, saj lahko prezgodnja prekinitev povzroči vrnitev bolezni.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj se obrnite na zdravnika, če se pojavi kateri od naslednjih resnih neželenih učinkov.

Dolga ali močna krvavitev.

Zdravnik se lahko odloči, da vas bo skrbno spremljal ali zamenjal zdravljenje.

Neželene učinke v klinični študiji so poročali z naslednjimi pogostnostmi:

Zelo pogosti: lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov

- krvavitev dlesni
- zvišana telesna temperatura
- utrujenost
- glavobol
- krvavitev iz nosu
- koprivnica

Pogosti: lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov

- krvavitev iz očesa
- bruhanje krvi
- kri v blatu
- črno, katranasto blato
- krvavitev v želodcu
- krvavitev iz hemoroidov
- krvavitve iz zadnjika
- reakcije na mestu injiciranja: izpuščaj, srbečica in krvavitev
- krvavitev v možganih, na kar kaže hud glavobol s hitrim pojavom, bruhanje, zmanjšana raven zavesti, zvišana telesna temperatura, včasih epileptični napadi in togost vratu ali bolečina v vratu
- bolečina v mišicah
- kap
- kri v urinu
- močna menstruacijska krvavitev
- krvavitev iz nožnice
- izkašljevanje krvi
- težko dihanje
- modrice

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Cablivi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Cablivi lahko shranjujete pri temperaturi do 25 °C za enkratno obdobje do 2 mesecev, vendar ne dlje kot je rok uporabnosti. Zdravila Cablivi, ki ste ga shranjevali pri sobni temperaturi, ne vračajte v hladilnik za ponovno shranjevanje. Zdravila nikoli ne izpostavljajte temperaturam nad 30 °C.

Zdravila Cablivi ne uporabljajte, če pred dajanjem opazite trde delce ali spremenjeno barvo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Cablivi

- **viala s praškom**
 - Učinkovina je kaplacizumab.
Ena viala vsebuje 10 mg kaplacizumaba.
 - Druge sestavine so saharoza, brezvodna citronska kislina, trinatrijev citrat dihidrat (glejte poglavje 2 »Zdravilo Cablivi vsebuje natrij«) in polisorbit 80.
- **napolnjena injekcijska brizga**
Napolnjena injekcijska brizga vsebuje 1 ml vode za injekcije.

Izgled zdravila Cablivi in vsebina pakiranja

Zdravilo Cablivi je na voljo kot:

- bel prašek za raztopino za injiciranje v stekleni viali in
- voda za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi, s katero se prašek raztopi

Ko se prašek v vehiklu raztopi, dobimo bistro, brezbarvno do nekoliko rumenkasto raztopino.

Zdravilo Cablivi je na voljo v:

- enoodmernem pakiranju, ki vsebuje 1 vialo s praškom kaplacizumaba, 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom, 1 nastavek za vialo, 1 iglo in 2 alkoholni blazinici
- večodmernem pakiranju, ki vsako vsebuje 7 enoodmernih pakiranj
- večodmernem pakiranju, ki vsako vsebuje 7 vial s praškom, 7 napolnjenih injekcijskih brizg z vehiklom, 7 nastavkov za vialo, 7 igel in 14 alkoholnih blazinic.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Intravensko bolusno injekcijo zdravila Cablivi na začetku zdravljenja mora dati zdravstveni delavec. Priprava odmerka zdravila Cablivi za intravensko injiciranje naj poteka na enak način kot za subkutano injiciranje (glejte navodilo za uporabo, korake 1 do 9, v poglavju 3).

Zdravilo Cablivi se lahko uporabi intravensko s priključitvijo pripravljene injekcijske brizge na standardni priključek Luer lock na intravenski liniji ali z uporabo primerne igle. Linija se lahko izpere z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje.