

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cablivi 10 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 10 mg kaplacizumab\*.

Varje förfylld spruta med vätska innehåller 1 ml vatten för injektionsvätskor.

\* Kaplacizumab är en humaniserad bivalent nanoantikropp som produceras i *Escherichia coli* med hjälp av rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Vitt, frystorkat pulver.

Klar, färglös vätska.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Cablivi är indicerat för behandling av vuxna och ungdomar 12 år och äldre som väger minst 40 kg med en episod av förvärvad trombotisk trombocytopen purpura (aTTP), tillsammans med plasmabyte och immunosuppressiv behandling.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Cablivi bör initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med trombotiska mikroangiopatier.

#### Dosering

##### Första dosen

Intravenös injektion av 10 mg kaplacizumab före plasmabyte.

##### Därpå följande doser

Daglig subkutan injektion av 10 mg kaplacizumab efter genomförandet av varje plasmabyte under hela tidsperioden för daglig plasmabytesbehandling, följt av dagliga subkutana injektioner av 10 mg kaplacizumab under 30 dagar efter att plasmabytesbehandlingen har upphört.

Om det vid slutet av den här perioden finns tecken på kvarvarande immunologisk sjukdom rekommenderas det att man optimerar den immunosuppressiva behandlingen och fortsätter med de dagliga subkutana injektionerna av 10 mg kaplacizumab tills tecknen på den bakomliggande immunologiska sjukdomen har försvunnit (till exempel en normalisering av aktivitetsnivån hos ADAMTS13).

I det kliniska utvecklingsprogrammet har kaplacizumab administrerats dagligen upp till 71 dagar i rad. Data på upprepad behandling med kaplacizumab finns tillgängliga (se avsnitt 5.1).

### Missade doser

Om man missar en dos Cablivi kan den ges inom 12 timmar. Om mer än 12 timmar har gått sedan dosen skulle ha givits ska man INTE ge den missade dosen och den följande dosen ska ges enligt det vanliga doseringsschemat.

### Särskilda populationer

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen anpassning av dosen är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen anpassning av dosen är nödvändig till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Se avsnitt 4.4 för speciella överväganden avseende patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion.

#### *Äldre*

Det finns visserligen endast begränsad erfarenhet av behandling med kaplacizumab till äldre, men inga tecken tyder på att dosjustering eller speciella försiktighetsåtgärder skulle vara nödvändiga för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för kaplacizumab i den pediatrika populationen har inte fastställts i kliniska studier. Cablivis dosering hos ungdomar 12 år och äldre som väger minst 40 kg är densamma som hos vuxna (se avsnitt 5.2). Inga rekommendationer kan göras om dosering av Cablivi hos barn under 40 kg kroppsvikt.

### Administreringssätt

Den första Cablivosen ska ges som en intravenös injektion. Följande doser ska ges som subkutana injektioner i buken.

Man bör undvika injektioner i området runt naveln, och på varandra följande injektioner ska inte ges i samma kvadrant av buken.

Patienter eller vårdgivare kan injicera läkemedlet efter lämplig undervisning i subkutan injektionsteknik.

För anvisningar om beredning av Cablivi före administrering, se avsnitt 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

### Blödning

Cablivi ökar risken för blödning. Fall av allvarlig blödning, inklusive livshotande och dödlig blödning, har rapporterats hos patienter som fått kaplacizumab, främst hos patienter som samtidigt använt trombocytaggregationshämmare eller antikoagulantia. Kaplacizumab ska användas med försiktighet hos patienter med underliggande sjukdomar som kan predisponera dem för en högre risk för blödning.

I händelse av kliniskt signifikant blödning bör behandling med Cablivi avbrytas. Vid behov kan användning av von Willebrandfaktor-koncentrat övervägas för att korrigera hemostasen. Behandlingen med Cablivi bör bara återupptas efter tillstyrkan av en läkare med erfarenhet av behandling av trombotiska mikroangiopatier. Om behandlingen med Cablivi återupptas ska patienten övervakas noga för tecken på blödning.

*I en situation med samtidig användning av perorala antikoagulantia, trombocytaggregationshämmare, trombolytika eller heparin*

Risken för blödning är ökad vid samtidig användning av Cablivi och andra läkemedel som påverkar hemostasen och koagulationen. Start eller fortsatt behandling med perorala antikoagulantia (t.ex. K-vitaminantagonister eller direktverkande orala antikoagulantia [DOAK] som till exempel trombininhibitorer eller faktor Xa-inhibitorer), trombocytaggregationshämmare, trombolytika som till exempel urokinas, vävnadsplasminogenaktivator (t-PA) (t.ex. alteplas) eller heparin kräver noggrant övervägande och noggrann klinisk övervakning.

*Patienter med koagulopatier*

På grund av en eventuellt ökad risk för blödning måste användning av Cablivi till patienter med bakomliggande koagulopatier (t.ex. hemofili, annan brist på koagulationsfaktorer) åtföljas av noggrann klinisk övervakning.

*Patienter som ska opereras*

Om en patient ska genomgå en elektiv operation, invasiv tandläkarbehandling eller andra invasiva ingrepp, måste patienten instrueras om att informera läkaren eller tandläkaren om att han eller hon tar kaplacizumab, och det rekommenderas att uppehåll i behandlingen görs minst 7 dagar före det planerade ingreppet. Patienten måste också informera den läkare som har ansvar för behandlingen med kaplacizumab om det planerade ingreppet. Efter att risken för blödning i samband med operation har upphört och behandling med kaplacizumab har återupptagits ska patienten övervakas noga för tecken på blödning.

Om en akutoperation blir nödvändig rekommenderas von Willebrandfaktor-koncentrat för att korrigera hemostasen.

#### Allvarligt nedsatt leverfunktion

Ingen formell studie med kaplacizumab har gjorts på patienter med allvarlig akut eller kroniskt nedsatt leverfunktion och det finns inga data om användningen av kaplacizumab för dessa populationer. Användning av Cablivi i denna population kräver nytta/risk-bedömning och noggrann klinisk övervakning.

#### Natriumhalt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är i stort sett ”natriumfritt”.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier som bedömer användning av kaplacizumab tillsammans med perorala antikoagulantia (till exempel K-vitaminantagonister, direktverkande orala antikoagulantia (DOAK) som till exempel trombininhibitorer eller faktor Xa-inhibitorer), trombocytaggregationshämmare, trombolytika som till exempel urokinas, t-PA (t.ex. alteplas) eller heparin har gjorts (se avsnitt 4.4 *I en situation med samtidig användning av perorala antikoagulantia, trombocytaggregationshämmare, trombolytika eller heparin*).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns inga data om användning av kaplacizumab hos gravida kvinnor. Studier på marsvin visade ingen effekt av kaplacizumab hos mödrarna eller fostren (se avsnitt 5.3).

Som en förebyggande åtgärd är det lämpligt att undvika att använda Cablivi under graviditet.

### Amning

Det finns inga data om användning av kaplacizumab hos ammande kvinnor. Det är inte känt om kaplacizumab utsöndras i modersmjölk. En risk för barnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste tas om huruvida amning ska avbrytas eller om man ska avstå från/avbryta behandlingen, med beaktande av fördelarna med amning för barnet och fördelarna med behandling för kvinnan.

### Fertilitet

Effekterna av kaplacizumab på fertilitet hos människa är okända. I toxikologiska djurstudier observerades ingen påverkan av kaplacizumab på manliga eller kvinnliga fertilitetsparametrar (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Cablivi har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna i de kliniska studierna TITAN och HERCULES var näsblod, huvudvärk och blödningar i tandköttet. Den vanligaste allvarliga biverkningen var näsblod.

### Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar listas nedan enligt MedDRA-databasens klassificering av organsystem och enligt frekvens. Frekvenser definieras som följer: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 1. Lista över biverkningar i TITAN- och HERCULES-studierna**

MedDRA Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Cerebral infarkt
Ögon		Blödning i ögat*
Blodkärl		Hematom*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Näsblod*	Dyspné, hemopty*
Magtarmkanalen	Blödning från tandköttet*	Hematemes*, hematokesi, melena*, övre gastrointestinalblödning*, blödning från hemorrojder*, rektalblödning*, hematom i bukväggen*
Hud och subkutan vävnad	Urtikaria	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi
Njurar och urinvägar		Hematuri*
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Menorragi*, vaginalblödning*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia, trötthet	Blödning på injektionsstället*, klåda på injektionsstället, erytem på injektionsstället, reaktion på injektionsstället
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Subaraknoidalblödning*

\*Blödningsepisoder: se nedan

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### Blödning

I kliniska studier har blödningshändelser inträffat i olika organsystem oberoende av behandlingduration. Efter godkännandet för försäljning har fall av allvarlig blödning, inklusive livshotande och dödlig blödning, rapporterats hos patienter som fått kaplacizumab, främst hos patienter som samtidigt använt trombocyttaggregationshämmare eller antikoagulantia. I händelse av kliniskt signifikant blödning, överväg de åtgärder som skisseras i avsnitt 4.4 och 4.9.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i [Bilaga V](#)**.

## **4.9 Överdoser**

I händelse av överdosering finns det, baserat på kaplacizumabs farmakologiska effekt, en möjlighet för ökad risk för blödning. Noggrann övervakning med avseende på tecken och symtom på blödning rekommenderas (se avsnitt 4.4).

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Andra antitrombotiska läkemedel, ATC-kod: B01AX07.

#### Verkningsmekanism

Kaplacizumab är en humaniserad bivalent nanokropp som utgörs av två identiska humaniserade byggstenar (PMP12A2hum1), genetiskt sammankopplade med en three-alanine linker, som riktar sig mot A1-domänen i von Willebrandfaktorn och som hämmar interaktionen mellan von Willebrandfaktorn och trombocyter. I sig själv förhindrar kaplacizumab den ultrastora von Willebrandfaktor-medierade trombocytadhesion som är typisk för aTTP. Det påverkar också von Willebrandfaktorernas disposition, vilket leder till en övergående reduktion av totala nivåer av von Willebrandfaktor-antigen och till en samtidig reduktion av faktor VIII:C-nivåer under behandlingen.

#### Farmakodynamiska effekter

##### Inhibering av målsubstans

De farmakologiska effekterna av kaplacizumab på inhibering av målsubstans bedömdes med användning av två biomarkörer för von Willebrandfaktor-aktivitet; ristocetin-inducerad trombocyttaggregation (ristocetin-induced platelet aggregation, RIPA) och ristocetin-kofaktor (ristocetin cofactor, RICO). Full inhibering av von Willebrandfaktor-medierad trombocyttaggregation med kaplacizumab indikeras av att nivåerna av RIPA och RICO sjunker under 10 % respektive 20 %. Alla kliniska studier med kaplacizumab påvisade snabb sänkning av RIPA- och/eller RICO-nivåer efter påbörjad behandling, med återgång till ursprungliga nivåer inom 7 dagar efter avslutad behandling. Den subkutana 10 mg-dosen till patienter med aTTP ledde till full inhibering av von Willebrandfaktor-medierad trombocyttaggregation, påvisad med RICO-nivåer på < 20 % under hela behandlingsperioden.

##### Disposition av målsubstans

Den farmakologiska effekten av kaplacizumab på disposition av målsubstans mättes med hjälp av von Willebrandfaktor-antigen och faktor VIII koagulationsaktivitet (faktor VIII:C) som biomarkörer. Vid upprepad administrering av kaplacizumab noterades en 30 – 50-procentig minskning av von Willebrandfaktor antigennivåer i kliniska studier, där maximum uppnåddes inom 1 – 2 dagars behandling. Eftersom von Willebrand-faktorn fungerar som bärare för faktor VIII, ledde en reduktion av nivåerna av von Willebrandfaktor-antigen till en liknande reduktion av faktor VIII:C-nivåerna. De minskade nivåerna av von Willebrandfaktor-antigen och FVIII:C var övergående och återgick till ursprungliga nivåer då behandlingen upphörde.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet för kaplacizumab hos vuxna som drabbas av en episod av aTTP fastställdes i tre randomiserade, kontrollerade studier: Fas III studie ALX0681-C301 "HERCULES", Fas III studie ALX0681-C302 "Post-HERCULES" och Fas II studie ALX-0681-2.1/10 "TITAN".

#### Effekt

##### *Studie ALX0681-C301 (HERCULES)*

I denna dubbelblinda, placebokontrollerade studie randomiserades patienter med en episod av aTTP 1:1 till antingen kaplacizumab eller placebo i tillägg till dagligt plasmabyte och immunosuppressiv behandling. Patienterna fick en enstaka intravenös bolusinjektion på 10 mg kaplacizumab eller placebo före det första plasmabytet i studien. Detta åtföljdes av dagliga subkutana injektioner med 10 mg kaplacizumab eller placebo efter varje avslutad plasmabyte under hela perioden med plasmabytesbehandling och i 30 dagar därefter. Om det vid slutet av behandlingsperioden fanns tecken

på kvarvarande bakomliggande sjukdomsaktivitet (med en överhängande risk för recidiv), kunde behandlingen förlängas veckovis med maximalt fyra veckor, tillsammans med optimering av den immunosuppressiva behandlingen. Om det uppstod ett recidiv medan patienterna fortfarande stod på studieläkemedlet ställdes de över på open-label kaplacizumab. Under resten av tiden med plasmabytesbehandling behandlades dessa patienter med kaplacizumab och därefter i ytterligare 30 dagar. Om det vid slutet av denna behandlingsperiod fanns tecken på pågående bakomliggande sjukdom, kunde open-label-behandling med kaplacizumab förlängas veckovis med maximalt fyra veckor tillsammans med optimering av den immunosuppressiva behandlingen. Patienterna följdes i en månad efter avslutad behandling. I händelse av recidiv under uppföljningsperioden (det vill säga efter att all behandling med studieläkemedel hade upphört), återupptogs inte studieläkemedlet utan recidivet sköttes med standardbehandling.

I denna studie randomiserades 145 patienter som fått en episod av aTTP (72 till kaplacizumab och 73 till placebo). Patienternas ålder sträckte sig från 18 till 79 år, med en medelålder på 46 år. Hälften av patienterna hade fått sin första episod av aTTP. Sjukdomstecken vid studiestart var typiska för aTTP.

Medianbehandlingsduration med kaplacizumab under dubbelblindperioden var 35 dagar.

Behandling med kaplacizumab ledde till en statistiskt signifikant minskning av tiden till effekt på trombocyttalen ( $p < 0,01$ ). Patienter behandlade med kaplacizumab hade 1,55 gånger så stor sannolikhet för att vid varje given tidpunkt få effekt på trombocyttalen jämfört med patienter som behandlades med placebo.

Behandling med kaplacizumab resulterade i en 74-procentig minskning av den sammanlagda endpoint av procentandelen patienter med aTTP-relaterad död (0/72; placebo 3/73), försämring av aTTP (3/72; placebo 28/73) eller minst en stor tromboembolisk händelse under behandling med studieläkemedlet (6/72; placebo 6/73) ( $p < 0,0001$ ).

Det förekom inga dödsfall i kaplacizumab-gruppen jämfört med tre dödsfall i placebogrupper under behandlingsperioden med studieläkemedel.

Andelen patienter med recidiv av aTTP (försämring eller återfall) under hela studieperioden (inklusive de 28 dagarnas uppföljning efter avslutad behandling med studieläkemedel) var 67 % lägre i kaplacizumab-gruppen (9/72; återfall: 6/72) jämfört med placebogrupper (28/73; återfall 0/73) ( $p < 0,001$ ).

Inga patienter som behandlades med kaplacizumab (0/72) var behandlingsresistenta (definierat som avsaknad av fördubbling av trombocyttalet efter fyra dagar med standardbehandling och förhöjt LDH) jämfört med tre patienter behandlade med placebo (3/73).

Behandling med kaplacizumab minskade medeltalet för antalet dagar med plasmabytesbehandling (volymen plasma som användes), medeltalet för längden av intensivvård och medeltalet av antalet sjukhusdagar under perioden med behandling med studieläkemedlet.



**Tabell 2. Sammanfattning av antalet dagar med plasmabytesbehandling (PE), totalvolym PE som använts, antal dagar på sjukhus och intensivvård (ICU) i ITT-populationen**

		<b>Placebo</b>	<b>Kaplacizumab</b>
Antal dagar med plasmabytesbehandling (dagar)	N Medelvärde (SE)	73 9.4 (0.81)	71 5.8 (0.51)
Totalvolym plasma som använts (liter)	N Medelvärde (SE)	73 35.93 (4.17)	71 21.33 (1.62)
Längd på sjukhusvistelse (dagar)	N Medelvärde(SE)	73 14.4 (1.22)	71 9.9 (0.70)
Antal dagar av intensivvård (ICU)	N Medelvärde (SE)	27 9.7 (2.12)	28 3.4 (0.40)

N: antal utvärderade patienter; SE: Standardfel; ICU: Intensive Care Unit

#### *Studie ALX0681-C302 (Post-HERCULES)*

Post-HERCULES var en 36-månaders fas III-uppföljningsstudie till HERCULES (ursprungsstudie) för att utvärdera långtidsresultaten och säkerheten och effekten av upprepad användning av kaplacizumab hos patienter med återfall av aTTP. Totalt deltog 104 av 108 patienter som avslutade ursprungsstudien (75 fick kaplacizumab i HERCULES, varav 49 inte hade haft återfall av aTTP före inkludering i Post-HERCULES, och 29 endast hade fått standardbehandling i HERCULES) i Post-HERCULES, där patienterna hade två besök årligen. Patienterna kunde få kaplacizumab oblandat för behandling av återfall av aTTP tillsammans med standardbehandling.

Totalt hade 19 patienter haft åtminstone 1 återfall av aTTP och sex patienter ett andra återfall. Hos patienter som fick behandling med kaplacizumab för ett återfall försvann alla händelser som uppstått under det första återfallet av aTTP, eller höll på att försvinna vid slutet av studien.

Den totala säkerhetsprofilen för upprepad behandling med kaplacizumab var konsistent med den säkerhetsprofil som observerats i andra kliniska studier avseende aTTP.

#### Immunogenicitet

I kliniska studier utvecklade upp till 11 % av patienterna behandlingsuppkomna antikroppar riktade mot läkemedlet (anti-drug antibodies, ADA). Ingen påverkan på den kliniska effekten noterades och inga allvarliga biverkningar kunde förknippas med dessa ADA-reaktioner.

#### Pediatrik population

Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning och avsnitt 5.2 för resultat av modellerings- och simuleringsstudier för pediatrika patienter. Det finns inga kliniska data för pediatrika patienter.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Kaplacizumabs farmakokinetiska egenskaper har undersökts på friska försökspersoner efter en enstaka intravenös infusion och efter enstaka och upprepade subkutana injektioner. Farmakokinetik för patienter med aTTP undersöktes för enstaka intravenösa och upprepade subkutana injektioner.

Kaplacizumabs farmakokinetik tycks inte vara dosproportionell och kännetecknas av en målmedierad effekt. Hos friska frivilliga personer som fick 10 mg kaplacizumab subkutant en gång dagligen, noterades den maximala koncentrationen 6 - 7 timmar efter dosen, och steady state uppnåddes efter den första dosen, med minimal ackumulering.

#### Resorption

Efter subkutan injektion resorberas kaplacizumab snabbt och nästan fullständigt (uppskattat F >0,901) till systemcirkulationen.

## Distribution

Efter resorption binds kaplacizumab till målsubstansen och fördelas till väl genomblödda organ. Hos patienter med aTTP uppskattades den centrala distributionsvolymen till 6,33 l.

## Metabolism och eliminering

Kaplacizumabs farmakokinetik beror på hur målsubstansen, von Willebrandfaktorn, uttrycks. Högre nivåer av von Willebrandfaktor-antigen, som hos patienter med aTTP, ökar andelen läkemedel-målsubstanskomplex som hålls kvar i cirkulationen.  $t_{1/2}$  för kaplacizumab är därför beroende av koncentration och målsubstans. Det antas att kaplacizumab bundet till målsubstansen kataboliseras i levern, medan det antas att obundet kaplacizumab utsöndras i njurarna.

## Kännetecken hos specifika grupper

Kaplacizumabs farmakokinetik bestämdes med en populationsfarmakokinetisk analys av poolade farmakokinetiska data. Kroppsvikten inkluderades allometriskt i modellen. Skillnader mellan de olika grupperna undersöktes. I studerade populationer påverkade inte kön, ålder, blodgrupp eller ras farmakokinetiken för kaplacizumab.

## Nedsatt lever- eller njurfunktion

Ingen formell studie har gjorts angående effekterna av nedsatt lever- eller njurfunktion på farmakokinetiken för kaplacizumab. I den farmakokinetiska/farmakodynamiska modellen för populationen hade njurfunktionen (kreatininclearance) en statistiskt signifikant effekt som ledde till begränsad ökning av den prognostiserade exponeringen (arean under kurvan vid steady state) vid svår nedsättning av njurfunktionen. I de kliniska studierna av patienter med TTP hade de som hade nedsatt njurfunktion ingen ökad risk för komplikationer.

## Pediatrik population

Baserat på poolade data från kliniska studier hos vuxna utvecklades en farmakokinetisk-farmakodynamisk (PK/PD) populationsmodell som beskrev interaktionen mellan kaplacizumab och von Willebrandfaktor-antigen (vWF:Ag) hos olika vuxna populationer efter intravenös och subkutan administration av kaplacizumab vid olika dosnivåer. För barn, i åldern två till 18 år, utfördes simuleringar baserat på denna PK/PD modell som förutspådde att exponering och undertryckande av vWF:Ag förväntas vara lik dem hos vuxna när 10 mg/dag används hos barn med kroppsvikt  $\geq 40$  kg, och när 5 mg/dag används hos barn med kroppsvikt  $\leq 40$  kg.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I överensstämmelse med verkningsmekanismen har toxikologiska studier av kaplacizumab visat en ökad blödningsbenägenhet hos marsvin (blödningar i den subkutana vävnaden på injektionsställena) och hos krabmakaker (blödningar i den subkutana vävnaden på injektionsställena, näsblod, rikliga menstruationsblödningar, hematom på ställen där man hanterat eller utfört experiment på dem, förlängd blödningstid på injektionsställena). Dessutom noterade man farmakologirelaterad minskning av von Willebrandfaktor-antigen, och följaktligen av faktor VIII:C, hos krabmakaker och, i mindre utsträckning med avseende på faktor VIII:C, hos marsvin.

En embryofetal utvecklingsstudie utfördes på marsvin utan några rapporterade tecken på toxicitet. En uppföljande toxikokinetisk studie på dräktiga marsvin bedömde exponering för kaplacizumab hos mödrar och foster. Resultaten visade på exponering för kaplacizumab hos mödrarna och i mycket mindre grad hos fostren, utan några rapporterade effekter på fosterutvecklingen. Exponering av foster för kaplacizumab hos primater och människor är fortfarande ovisst, eftersom proteiner som saknar en Fc-region inte anses kunna passera fritt genom placentabarriären.

Inga studier har gjorts för att bedöma den mutagena potentialen hos kaplacizumab, eftersom sådana tester inte är relevanta för biologiska produkter. Mot bakgrund av bedömning av den karcinogena risken ansågs inte specialinriktade studier vara nödvändiga.

Specialinriktade studier som bedömer effekterna av kaplacizumab på manlig och kvinnlig fertilitet har inte gjorts. I toxicitetstester med upprepade doser på krabbnakaker kunde ingen påverkan av kaplacizumab på fertilitetsparametrar hos hanar (testikelstorlek, spermiefunktion, histopatologisk analys av testikel och epididymis) eller honor (histopatologisk analys av reproduktionsorganen, upprepad vaginalcytologi) observeras.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Pulver

Sackaros  
Vattenfri citronsyra (E 330)  
Trinatriumcitratdihydrat (E 331)  
Polysorbat 80

#### Vätska

Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får Cablivi inte blandas med andra läkemedel.

### **6.3 Hållbarhet**

#### Obruten injektionsflaska

5 år.

#### Beredd lösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har demonstrerats för 4 timmar vid 25 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart, såvida inte beredningsmetoden utesluter risk för kontamination med mikroorganismer. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).  
Får ej frysas.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Cablivi kan förvaras vid en temperatur som ej överstiger 25 °C under en sammanhängande period på upp till två månader, men inte längre än till utgångsdatumet. Lägg inte tillbaka Cablivi i kylskåp efter förvaring vid rumstemperatur.

För förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning, se avsnitt 6.3.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

### Pulver

Injektionsflaska (glas typ I) med propp (butylgummi), försegling (aluminium) och kapsyl (polypropylen), som innehåller 10 mg kaplacizumab.

### Vätska

Förfylld spruta (cylinderampull av glas typ I försluten med propp av brombutylgummi) med 1 ml vatten för injektionsvätskor.

### Förpackningsstorlek:

- Endosförpackning som innehåller 1 injektionsflaska med pulver, 1 förfylld spruta med vätska, 1 anslutningspropp, 1 nål för subkutan injektion (0,25 mm) och 2 spritkompresser
- Flerdosförpackning som innehåller 7 endosförpackningar
- Flerdosförpackning som innehåller 7 injektionsflaskor, 7 förfyllda sprutor med vätska, 7 anslutningsproppar, 7 nålar för subkutan injektion (0,25 mm) och 14 spritkompresser.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

För både intravenös och subkutan injektion, bered pulvret i injektionsflaskan med hjälp av anslutningsproppen och all vätska i den förfyllda sprutan. Vätskan ska tillföras långsamt och blandas försiktigt för att undvika att lösningen skummar. Låt injektionsflaskan med den anslutna sprutan stå på ett bord i fem minuter vid rumstemperatur.

Den beredda lösningen är klar, färglös eller lätt gulaktig. Den måste granskas visuellt med avseende på fasta partiklar. Använd inte en lösning som innehåller fasta partiklar.

Överför hela volymen av den beredda lösningen tillbaka till glassprutan och administrera omedelbart hela volymen i sprutan (se avsnitt 6.3).

Cablivi är avsett endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Ablynx NV  
Technologiepark 21  
9052 Zwijnaarde  
Belgien

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 31/augusti/2018

Datum för den senaste förnyelsen:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:

<http://www.ema.europa.eu> och på Läkemedlets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKAREN AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKAREN AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Ablynx NV  
Technologiepark 21  
9052 Zwijnaarde  
Belgium

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lansering av Cablivi ska innehavaren av godkännandet för försäljning ha överenskommit med den nationella behöriga myndigheten i varje medlemsstat om formatet på patientvarningskortet, inklusive kommunikationsmedia, distributionsmodaliteter och andra aspekter.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att alla patienter/vårdgivare som förväntas använda Cablivi i varje medlemsstat där Cablivi saluförs, förses med patientvarningskortet som ska innehålla följande nyckelmeddelande:

- för att mildra risken för allvarliga blödningsepisoder, särskilt vid nödsituationer (t ex olycka) för att informera läkare om den medicinska blockeringen av von Willebrand Factor.



**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cablivi 10 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning  
kaplacizumab

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 10 mg kaplacizumab.  
Varje förfylld spruta med vätska innehåller 1 ml vatten för injektionsvätskor.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: sackaros, vattenfri citronsyra, trinitiumcitratdihydrat, polysorbat 80.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Innehåll:

1 injektionsflaska med pulver  
1 spruta med vätska  
1 steril anslutningspropp  
1 steril nål  
2 spritkompresser

Innehåll :

7 injektionsflaskor med pulver  
7 sprutor med vätska  
7 sterila anslutningsproppar  
7 sterila nålar  
14 spritkompresser

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.  
Läs bipacksedeln före användning.  
Intravenös och subkutan användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Cablivi kan förvaras vid rumstemperatur (ej över 25 °C) under en sammanhängande period på upp till två månader.

Datum då förpackningen togs ut ur kylskåpet: \_\_\_\_\_

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Ablynx NV, Technologiepark 21, 9052 Zwijnaarde, Belgien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/18/1305/001

EU/1/18/1305/003

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Cablivi

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC

SN  
NN

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

Flerdosförpackning (innehåller Blue Box)

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cablivi 10 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning  
kaplacizumab

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 10 mg kaplacizumab.  
Varje förfylld spruta med vätska innehåller 1 ml vatten för injektionsvätskor.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: sackaros, vattenfri citronsyra, trinatriumcitratdihydrat, polysorbat 80.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Flerdosförpackning: 7 endosförpackningar

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Intravenös och subkutan användning.  
Endast för engångsbruk.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Cablivi kan förvaras vid rumstemperatur (ej över 25 °C) under en sammanhängande period på upp till två månader.

Datum då förpackningen togs ut ur kylskåpet: \_\_\_\_\_

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Ablynx NV, Technologiepark 21, 9052 Zwijnaarde, Belgien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/18/1305/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Cablivi

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### INNERKARTONG

Flerdosförpackning (utan Blue Box)

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cablivi 10 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning  
kaplacizumab

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 10 mg kaplacizumab.  
Varje förfylld spruta med vätska innehåller 1 ml vatten för injektionsvätskor.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: sackaros, vattenfri citronsyra, trinatriumcitratdihydrat, polysorbat 80.

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Innehåll:

- 1 injektionsflaska med pulver
- 1 spruta med vätska
- 1 steril anslutningspropp
- 1 steril nål
- 2 spritkompresser

Del i flerdosförpackning, kan inte säljas separat.

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Intravenös och subkutan användning.  
Endast för engångsbruk.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP



**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Cablivi kan förvaras vid rumstemperatur (ej över 25 °C) under en sammanhängande period på upp till två månader.

Datum då förpackningen togs ut ur kylskåpet: \_\_\_\_\_

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Ablynx NV, Technologiepark 21, 9052 Zwijnaarde, Belgien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/18/1305/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Cablivi

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR  
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKAN**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Cablivi 10 mg pulver till injektionsvätska, lösning  
kaplacizumab  
i.v., s.c.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**ETIKETT PÅ SPRUTA MED VÄTSKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Vätska för Cablivi

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

1 ml vatten för injektion

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till användaren

### Cablivi 10 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning kaplacizumab

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Cablivi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Cablivi
3. Hur man tar Cablivi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur man förvarar Cablivi
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### 1. Vad Cablivi är och vad det används för

Cablivi innehåller den aktiva substansen kaplacizumab. Det används för att behandla en episod av **förvärvad trombotisk trombocytopen purpura** hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre som väger minst 40 kg. Detta är en sällsynt koagulationssjukdom där blodproppar bildas i små blodkärl. Dessa blodproppar kan blockera blodkärl och skada hjärnan, hjärtat, njurarna eller andra organ. Cablivi förhindrar bildandet av dessa blodproppar genom att förhindra blodplättarna (trombocyterna) i blodet från att klumpa ihop sig. På så vis minskar Cablivi risken för en ny episod av förvärvad trombotisk trombocytopen purpura (aTTP) snart efter den första.

#### 2. Vad du behöver veta innan du tar Cablivi

##### Använd inte Cablivi

- om du är **allergisk** mot kaplacizumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)

##### Varningar och försiktighet

Tala om för din läkare om du:

- blöder ovanligt mycket eller upplever ovanliga symtom, såsom huvudvärk, andnöd, trötthet eller svimning som kan vara tecken på allvarlig inre blödning. Läkaren kan uppmana dig att avbryta behandlingen. Läkaren talar om för dig när du kan påbörja behandlingen igen.
- använder läkemedel som förhindrar eller behandlar blodproppar, såsom warfarin, heparin, rivaroxaban, apixaban. Läkaren avgör hur du ska behandlas.
- använder blodförtunnande läkemedel som acetylsalicylsyra eller lågmolekylärt heparin (som förhindrar uppkomst av blodproppar). Läkaren avgör hur du ska behandlas.
- har en blödningsrubbnig som till exempel blödarsjuka. Läkaren avgör hur du ska behandlas.
- har kraftigt nedsatt leverfunktion. Läkaren avgör hur du ska behandlas.
- ska genomgå en operation eller tandläkarbehandling. Läkaren avgör om den kan skjutas upp eller om du ska sluta ta Cablivi före operationen eller tandläkarbehandlingen.

## Barn och ungdomar

Cablivi rekommenderas inte till barn under 12 år och under 40 kg kroppsvikt.

## Andra läkemedel och Cablivi

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Berätta också för läkaren om du tar antikoagulantia som vitamin-K-antagonister, rivaroxaban eller apixaban (som behandlar blodproppar), eller om du tar blodförtunnande läkemedel som acetylsalicylsyra eller lågmolekylärt heparin (som förhindrar uppkomst av blodproppar).

## Graviditet och amning

Informera din läkare om du är gravid eller planerar att bli gravid. Cablivi rekommenderas inte under graviditet.

Berätta för din läkare om du ammar. Läkaren ger dig råd om huruvida du ska avbryta amningen eller sluta ta Cablivi, och väger fördelarna med amning för ditt barn mot fördelarna med Cablivi för dig.

## Körförmåga och användning av maskiner

Cablivi bedöms inte påverka förmågan att köra bil eller använda maskiner.

## Cablivi innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## 3. Hur man tar Cablivi

Använd alltid detta läkemedel exakt enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Behandlingen med Cablivi påbörjas av en läkare med erfarenhet av blodsjukdomar.

Den rekommenderade **behandlingen är**

- **första dosen**
  - 1 injektionsflaskas innehåll injiceras in ett blodkärl (en ven) av sjukvårdspersonal
  - läkemedlet ges före plasmabytesbehandling.
- **följande doser**
  - 1 injektionsflaskas innehåll injiceras subkutant (under huden på buken) en gång dagligen
  - den subkutana dosen ges efter varje daglig plasmabytesbehandling
  - när den dagliga plasmabytesbehandlingen är avslutad fortsätter behandlingen med Cablivi i minst 30 dagar med injektion av en injektionsflaskas innehåll dagligen
  - läkaren uppmanar dig kanske att fortsätta med den dagliga behandlingen tills de bakomliggande symtomen på sjukdomen har försvunnit.

Läkaren kan besluta att du eller din vårdgivare får injicera Cablivi. I så fall kommer läkaren eller vårdpersonalen att ge dig eller din vårdgivare instruktioner om hur man använder Cablivi.

## Bruksanvisning

Den första injektionen av Cablivi i din ven måste ges av vårdpersonal. Instruktioner för vårdpersonal om hur man injicerar Cablivi i din ven finns i slutet av bipacksedeln.

För varje enskild injektion, använd ett nytt injektionskit för att bereda injektionslösningen. Försök inte injicera Cablivi förrän du har blivit undervisad av vårdpersonal om hur det går till. Använd inte detta injektionskit till någon annan injektion.

### Steg 1 – Rengöring

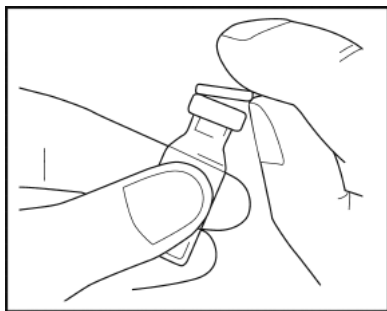
- Tvätta händerna grundligt med tvål och vatten.
- Gör i ordning en ren, slät arbetsyta där du placerar injektionskitet.
- Se till att du har en avfallskorg i närheten.

### Steg 2 – Före användning

- Se till att injektionskitet är komplett.
- **Kontrollera utgångsdatum.** Använd inte läkemedlet efter utgångsdatum.
- Använd inte kitet om förpackningen eller artiklarna i den på något sätt är skadade.
- Lägg alla komponenterna på den rena släta arbetsytan.
- Om förpackningen inte förvarats vid rumstemperatur, låt injektionsflaskan och sprutan uppnå rumstemperatur (15 °C – 25 °C) genom att låta dem stå i rumstemperatur i några minuter. Värm inte upp dem på något annat sätt.

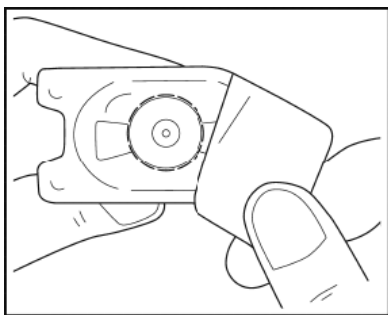
### Steg 3 – Desinficera gummiproppen

- Avlägsna plastkapsylen från injektionsflaskan. Använd inte injektionsflaskan om den gröna plastkapsylen saknas.
- Rengör den blottade gummiproppen med en av spritkompresserna som finns i förpackningen och låt proppen torka i några sekunder.
- Rör inte vid gummiproppen efter rengöringen och låt den inte komma i kontakt med något föremål.

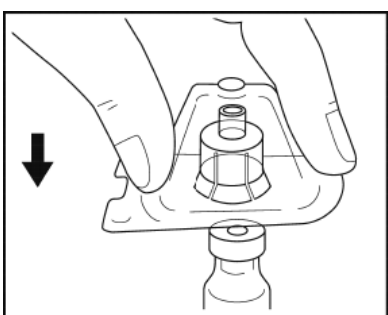


### Steg 4 – Sätta på anslutningsproppen

- Ta fram den förpackade anslutningsproppen och ta bort pappret. Låt anslutningsproppen vara kvar i den öppnade plastförpackningen. Rör inte vid själva anslutningsproppen.

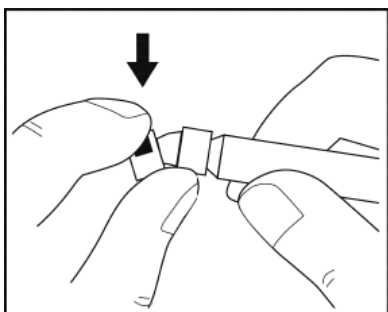


- Sätt anslutningsproppen på injektionsflaskan medan du behåller anslutningsproppen i dess plastförpackning.
- Tryck kraftigt neråt tills anslutningsproppen knäpper till i rätt läge, där anslutningsproppens spets tränger igenom injektionsflaskans gummipropp. Låt anslutningsproppen vara kvar på injektionsflaskan, **fortfarande i sin ytterförpackning**.



#### Steg 5 – Förbered sprutan

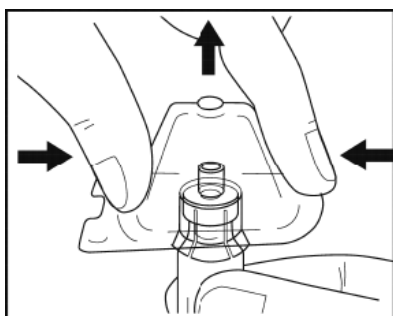
- Håll sprutan i ena handen och bryt av det vita locket med den andra handen.
- Använd inte sprutan om detta vita lock saknas, sitter löst eller är skadat.



- **Berör inte** sprutspetsen och låt den inte komma i kontakt med andra föremål.
- Lagg sprutan på den rena släta arbetsytan.

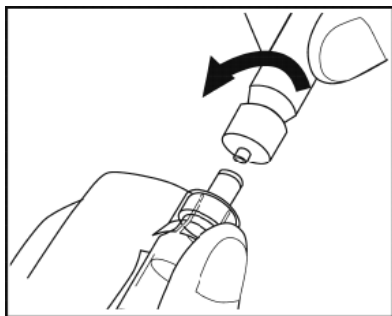
#### Steg 6 – Sätt sprutan på anslutningsproppen och injektionsflaskan

- Ta injektionsflaskan med den ditsatta anslutningsproppen.
- Avlägsna plastförpackningen från anslutningsproppen genom att hålla injektionsflaskan i ena handen, trycka samman sidorna på anslutningsproppens förpackning med den andra handen och sedan lyfta förpackningen uppåt. Se till att anslutningsproppen inte lossnar från injektionsflaskan.



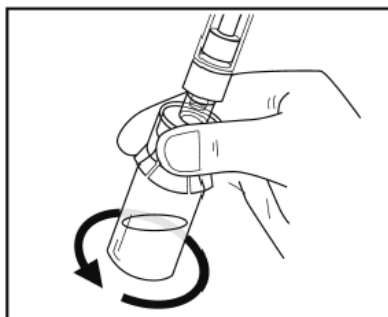
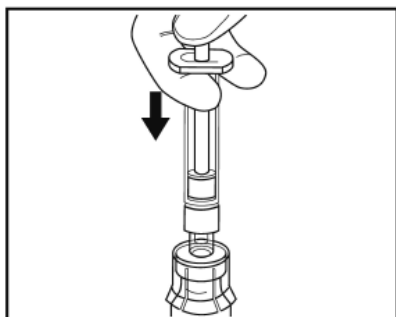


- Håll anslutningsproppen med den anslutna injektionsflaskan i ena handen. Placera spetsen på sprutan i anslutningen på anslutningsproppen.
- Lås försiktigt sprutan mot injektionsflaskan genom att vrida den medurs tills det tar emot.



#### Steg 7 – Förbered lösningen

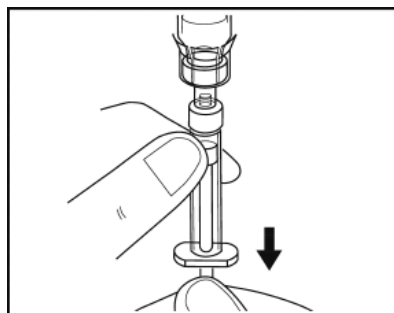
- Håll injektionsflaskan vertikalt mot arbetsytan med sprutan pekande nedåt.
- Pressa långsamt ner sprutkolven tills sprutan är tom. Ta inte bort sprutan från injektionsflaskan.
- Med sprutan fortfarande ansluten till anslutningsproppen, snurra försiktigt injektionsflaskan med den anslutna sprutan tills pulvret har lösts upp. Undvik att det skummar. **Skaka inte** injektionsflaskan.



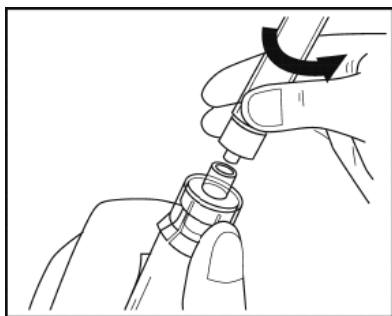
- Låt injektionsflaskan med den anslutna sprutan stå på arbetsytan i **5 minuter** vid rumstemperatur för att låta pulvret helt lösas upp. Det kan hända att sprutkolven åker tillbaka uppåt av sig själv – detta är normalt.
- Gå omedelbart till steg 8 efter dessa 5 minuter.

#### Steg 8 – Dra upp lösningen

- **Kontrollera om det finns partiklar** i lösningen. Allt pulvret måste ha lösts upp och lösningen måste vara klar.
- Pressa långsamt ner sprutkolven i botten.
- Vänd hela anordningen – injektionsflaska, anslutningspropp och spruta – upp och ned.
- Håll den vertikalt och dra långsamt ut sprutkolven så att all lösning överförs till sprutan. Skaka inte.



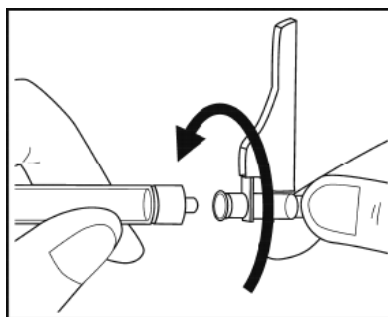
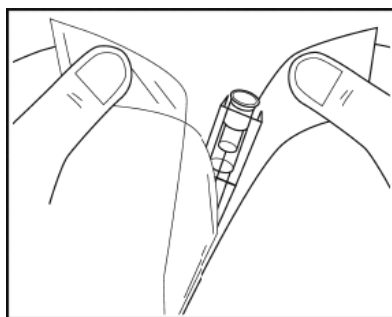
### Steg 9 – Förbered sprutan för injektion



- Vänd hela anordningen – injektionsflaska, anslutningspropp och spruta – tillbaka åt rätt håll (med sprutan överst). Ta loss den fyllda sprutan från anslutningsproppen genom att hålla i anslutningsproppen med ena handen och försiktigt vrida sprutan motsols.
- Lägg injektionsflaskan och anslutningsproppen i avfallskorgen.
- **Rör inte vid** änden på sprutan och låt den inte komma i kontakt med något föremål. Lägg sprutan på den rena släta arbetsytan.
- Gå till steg 10 för att injicera kaplacizumab under huden på buken. Instruktioner för vårdpersonal om hur man injicerar Cablivi i din ven finns i slutet av bipacksedeln.

### Steg 10 - Sätt på nålen

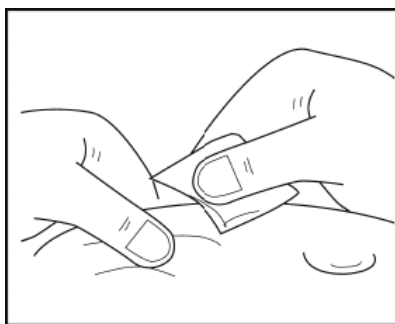
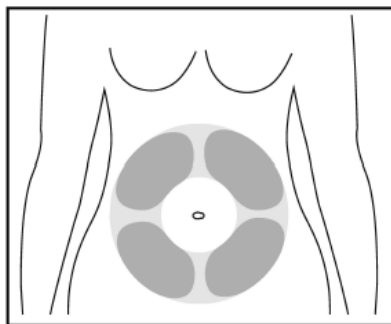
- Ta fram nålen genom att riva av pappret från nålförpackningen och ta ut nålen med skyddshylsan.



- Utan att ta bort skyddshylsan, sätt på nålen på sprutan genom att vrida medsols tills det tar emot.
- Dra undan säkerhetsskyddet från nålen.
- **Kontrollera innehållet i sprutan.** Använd inte läkemedlet om det är grumligt eller om där finns klumpar eller någonting annat som ser onormalt ut. Kontakta läkaren eller sköterskan om detta inträffar.

### Steg 11 – Förbered injektionsstället för injektionen under huden

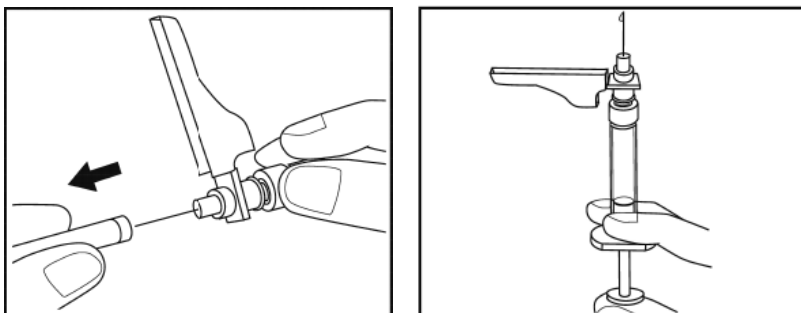
- Välj ut ett lämpligt ställe ("injektionsställe") på buken för injektion under huden. Undvik området runt naveln. Välj ett annat injektionsställe än det du använde föregående dag för att hjälpa huden att återhämta sig efter injektionen.



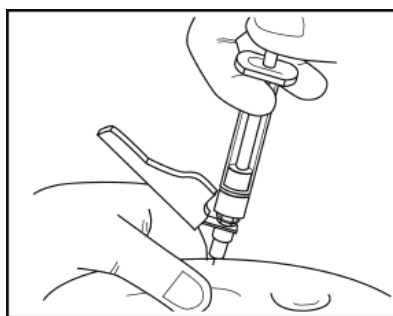
- Använd den andra spritkompressen för att rengöra injektionsstället du har valt.

### Steg 12 – Injektion

- Ta försiktigt bort skyddshylsan från nålen och kasta bort skyddshylsan. Se till att nålen inte berör någonting före injektionen.
- Håll sprutan i ögonhöjd med nålen riktad uppåt.
- Avlägsna eventuella luftbubblor genom att knacka på sidan av sprutan med fingret för att få bubblorna att stiga upp till överdelen av sprutan. Tryck sedan långsamt in sprutkolven tills en liten mängd vätska kommer ut ur nålen.
- Nyp försiktigt den rengjorda huden mellan tummen och pekfingeret så att det uppstår ett veck.



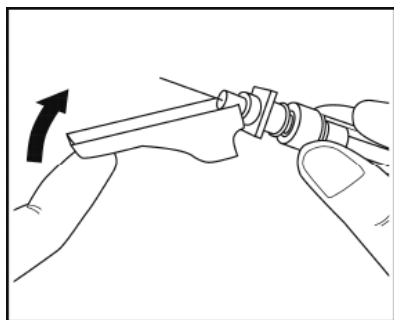
- Håll fast hudvecket under hela injektionen.
- Stick in hela nålen i hudvecket i den vinkel som framgår av bilden.
- Tryck ner sprutkolven så långt det går.



- Dra ut nålen i samma vinkel som du använde när du stack in den. Gnid inte injektionsstället.

### Steg 13 – Efter injektionen

- Omedelbart efter injektionen, vrid ner säkerhetsskyddet över nålen tills det klickar på plats.



- Lägg sprutan med nålen i avfallskorgen.

### Om du har tagit mer Cablivi än du borde

En överdos är osannolik eftersom en spruta bara innehåller en enstaka dos. Berätta för läkaren om du tror att du har tagit en överdos.

## Om du glömmer att ta Cablivi

Om du har missat en dos bör du ta den, om det är inom 12 timmar efter den schemalagda tidpunkten. Om det har gått mer än 12 timmar sedan du borde ha tagit dosen, ska du hoppa över den missade dosen och injicera den följande dosen vid den vanliga tiden.

## Om du slutar ta Cablivi

För att få största möjliga nytta av behandlingen är det viktigt att ta Cablivi som föreskrivet och så länge som läkaren sagt åt dig att ta läkemedlet. Tala med läkaren innan du slutar med behandlingen, eftersom tillståndet kan komma tillbaka om du slutar för tidigt med behandlingen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**Kontakta din läkare omedelbart** om någon av följande allvarliga biverkningar uppträder:

Långvarig eller kraftig blödning.

Läkaren kan besluta att övervaka dig noga eller ändra på din behandling.

I en klinisk studie rapporterades biverkningar med följande frekvens:

### Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

- blödande tandkött
- feber
- trötthet
- huvudvärk
- näsblod
- nässelutslag

### Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- blödning i ögat
- blodkräkning
- blod i avföringen
- svart, tjärfärgad avföring
- blödning från magsäcken
- blödande hemorrojder
- blödning från ändtarmen
- reaktioner på injektionsstället: rodnad, klåda och blödning
- blödning i hjärnan som visar sig som svår huvudvärk som kommer hastigt, kräkningar, sänkt medvetande, feber, ibland krampanfall och nackstyvhet eller smärtor i nacken
- muskelsmärter
- stroke
- blod i urinen
- kraftiga blödningar under menstruationen
- blödning från slidan
- blodiga upphostningar
- andfåddhet
- blåmärken

## Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i Bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur man förvarar Cablivi

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Använd inte detta läkemedel efter det utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Cablivi kan förvaras vid rumstemperatur, ej över 25 °C, under en sammanhängande period på upp till två månader, men inte längre än till utgångsdatumet. Lägg inte tillbaka Cablivi i kylskåp efter förvaring vid rumstemperatur. Utsätt aldrig Cablivi för temperaturer över 30 °C.

Använd inte Cablivi om du ser fasta partiklar eller missfärgning före injektionen.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Vad Cablivi innehåller

- **injektionsflaska med pulver**
  - Den aktiva substansen är kaplacizumab.  
Varje injektionsflaska innehåller 10 mg kaplacizumab.
  - De andra innehållsämnen är sackaros, vattenfri citronsyra, trinatriumcitratdihydrat (se avsnitt 2 ”Cablivi innehåller natrium”) och polyosorbat 80.
- **förfylld spruta**
  - Den förfyllda sprutan innehåller 1 ml vatten för injektionsvätskor.

### Hur Cablivi ser ut och förpackningsstorlekar

Cablivi levereras som:

- ett vitt pulver till injektionsvätska, lösning, i en glasinjektionsflaska, och
- vatten för injektionsvätskor i en förfylld spruta.  
Vätskan (vattnet) i sprutan används för att lösa upp pulvret. Efter att pulvret har lösts i vätskan erhålls en klar, färglös eller lätt gulaktig lösning.

Cablivi finns tillgänglig i en

- endosförpackning som innehåller 1 injektionsflaska med kaplacizumabpulver, 1 förfylld spruta med vätska, 1 anslutningspropp, 1 nål och 2 spritkompresser
- flerdosförpackning med 7 endosförpackningar.
- flerdosförpackning som innehåller 7 injektionsflaskor med kaplacizumabpulver, 7 förfyllda sprutor med vätska, 7 anslutningsproppar, 7 nålar och 14 spritkompresser

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

Ablynx NV  
Technologiepark 21  
9052 Zwijnaarde  
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel.

### **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-aventis, 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**

Genzyme Europe 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**

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-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

### **France**

sanofi-aventis France  
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

**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

**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

**Denna bipacksedel ändrades senast.**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: <http://www.ema.europa.eu> och på Läkemedlets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>.

-----  
Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Den intravenösa bolusinjektionen av Cablivi som ges vid inledning av behandlingen måste ges av vårdpersonal. Beredning av en dos Cablivi för intravenös injektion ska göras på samma sätt som för subkutan injektion (se Bruksanvisning, steg 1 till 9, i avsnitt 3).

Cablivi kan ges intravenöst genom att koppla den förberedda sprutan till en standardiserad luerfattning på en venkateter eller genom att använda en lämplig nål. Venkatetern kan spolas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.