

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cablivi 10 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 10 mg kaplacizumabu*.

Jedna předplněná injekční stříkačka s rozpouštědlem obsahuje 1 ml vody pro injekci.

* Kaplacizumab je humanizovaná bivalentní nanočástice produkovaná bakterií *Escherichia coli* rekombinantní DNA technologií.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Bílý lyofilizovaný prášek.

Rozpouštědlo je čirá, bezbarvá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Cablivi je indikován k léčbě dospělých a dospívajících ve věku od 12 let a starších s tělesnou hmotností alespoň 40 kg s epizodou získané trombotické trombocytopenické purpury (aTTP) ve spojení s výměnou plazmy a imunosupresí.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Cablivi mají zahajovat a sledovat lékaři se zkušenostmi s léčbou pacientů s trombotickými mikroangiopatiemi.

Dávkování

První dávka

Intravenózní injekce 10 mg kaplacizumabu před výměnou plazmy.

Následné dávky

Každodenní subkutánní podání 10 mg kaplacizumabu vždy po ukončení výměny plazmy po dobu léčby každodenní výměnou plazmy a následného každodenního subkutánního podání 10 mg kaplacizumabu po dobu 30 dnů od ukončení léčby každodenní výměnou plazmy.

Pokud na konci tohoto období přetrvávají známky imunologického onemocnění, doporučuje se optimalizovat imunosupresivní režim a pokračovat v každodenním subkutánním podávání 10 mg kaplacizumabu až do vymizení známek základního imunologického onemocnění (např. trvalá normalizace hladiny aktivity ADAMTS13).

V programu klinického vývoje byl kaplacizumab podáván denně po dobu až 71 po sobě následujících dní. K dispozici jsou údaje o opakované léčbě kaplacizumabem (viz bod 5.1).

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání dávky přípravku Cablivi, může být podána do 12 hodin. Pokud uplynulo více než 12 hodin od doby, kdy měla být dávka podána, NEMÁ být vynechaná dávka podávána a další dávka má být podána podle obvyklého dávkovacího schématu.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2). Zvláštní opatření u pacientů s těžkou poruchou funkce jater viz bod 4.4.

Starší pacienti

I když jsou zkušenosti s používáním kaplacizumabu u starších pacientů omezené, nejsou k dispozici žádné důkazy o nutnosti úpravy dávky nebo zvláštním opatření u starších pacientů (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kaplacizumabu u pediatrické populace nebyly v klinických studiích stanoveny. Dávkování přípravku Cablivi u dospívajících ve věku od 12 let a starších s tělesnou hmotností alespoň 40 kg je stejné jako u dospělých (viz bod 5.2). Nelze dát žádná doporučení týkající se dávkování u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností do 40 kg.

Způsob podání

První dávka přípravku Cablivi má být podána formou intravenózní injekce. Následné dávky mají být podány subkutánně do podkoží břicha.

Injekce nemají být podávány do oblasti kolem pupku a následné injekce nemají být podávány do stejného kvadrantu břicha.

Pacienti nebo osoby pečující o pacienta mohou podávat injekci s léčivým přípravkem po řádném zaškolení v technice podávání subkutánní injekce.

Pokyny pro rekonstituci přípravku Cablivi před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Krvácení

Přípravek Cablivi zvyšuje riziko krvácení. U pacientů užívajících kaplacizumab, zejména u těch, kteří současně užívali antiagregancia nebo antikoagulancia, byly hlášeny případy závažného krvácení, včetně život ohrožujícího a fatálního krvácení. Kaplacizumab má být používán s opatrností u pacientů se základním onemocněním, které je může predisponovat k vyššímu riziku krvácení.

V případě klinicky signifikantního krvácení musí být léčba přípravkem Cablivi přerušena. V případě potřeby se může zvážit použití koncentrátu von Willebrandova faktoru pro úpravu hemostázy. Léčba přípravkem Cablivi má být znovu zahájena pouze na základě doporučení lékaře, který má zkušenosti s léčbou trombotických mikroangiopatií. Je-li léčba přípravkem Cablivi znovu zahájena, je nutno sledovat známky krvácení.

V případě současného podávání perorálních antikoagulancií, antiagregancií, trombolitik nebo heparinu

Riziko krvácení se zvyšuje při současném užívání přípravku Cablivi s jinými léčivými přípravky ovlivňujícími hemostázu a koagulaci. Zahájení nebo pokračování v léčbě perorálními antikoagulancií [např. antagonisty vitamínu K nebo přímými perorálními antikoagulancií (DOAC), jako jsou inhibitory trombinu nebo faktoru Xa], antiagregancií, trombolitiky, jako jsou urokináza, tkáňový aktivátor plasminogenu (tPA) (např. alteplasa) nebo heparinem vyžaduje důkladné zvážení a pečlivé klinické monitorování.

Pacienti s koagulopatiemi

Vzhledem k možnému zvýšenému riziku krvácení se musí při podávání přípravku Cablivi u pacientů s již existujícími koagulopatiemi (např. hemofilie, jiné deficity koagulačních faktorů) provádět pečlivé klinické monitorování.

Pacienti podstupující operaci

Pokud má pacient podstoupit plánovanou operaci, invazivní stomatologický výkon nebo jiné invazivní zákroky, musí být poučen, aby informoval příslušného lékaře nebo stomatologa, že používá kaplacizumab a doporučuje se ukončit léčbu alespoň 7 dnů před plánovaným výkonem. Pacient musí rovněž informovat lékaře, který vede léčbu kaplacizumabem, o plánovaném výkonu. Po odeznění rizika krvácení v důsledku zákroku a obnovení léčby kaplacizumabem má být pacient pečlivě sledován kvůli známám krvácení.

Je-li nutný neodkladný operační výkon, doporučuje se použití koncentrátu von Willebrandova faktoru pro úpravu hemostázy.

Těžká porucha funkce jater

U pacientů s těžkou akutní nebo chronickou poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné formální studie a nejsou k dispozici žádné údaje týkající se použití kaplacizumabu u těchto populací. Použití přípravku Cablivi u této populace vyžaduje posouzení poměru přínosů a rizik a pečlivé klinické monitorování.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí hodnotící použití kaplacizumabu s perorálními antikoagulancií (např. antagonisté vitamínu K, přímá perorální antikoagulancia [DOAC], jako jsou inhibitory trombinu nebo faktoru Xa), antiagregancií, trombolitiky jako urokináza, tPA (např.

alteplasa) nebo s heparinem (viz bod 4.4 *V případě souběžného podávání perorálních antikoagulancií, antiagregancií, trombolitik nebo heparinu*).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání kaplacizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie u morčat neprokázaly žádný účinek kaplacizumabu na březí samice nebo plody (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Cablivi v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Údaje o použití kaplacizumabu u kojících žen nejsou k dispozici. Není známo, zda se kaplacizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání.

Fertilita

Účinky kaplacizumabu na fertilitu u lidí nejsou známy. V toxikologických studiích u zvířat nebyl pozorován žádný vliv kaplacizumabu na parametry samčí nebo samičí fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Cablivi nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky v klinických studiích TITAN a HERCULES byly epistaxe, bolest hlavy a krvácení z dásní. Nejčastějším závažným nežádoucím účinkem byla epistaxe.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže dle tříd orgánových systémů MedDRA a frekvence. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Seznam nežádoucích účinků ve studiích TITAN a HERCULES

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté	Časté
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Mozkový infarkt
Poruchy oka		Oční krvácení*
Cévní poruchy		Hematom*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistaxe*	Dyspnoe, hemoptýza*
Gastrointestinální poruchy	Krvácení z dásně*	Hemateméza*, hematochezie, melena*, krvácení v horní části gastrointestinálního traktu*, krvácení z hemoroidů*, rektální

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté	Časté
		krvácení*, hematom břišní stěny*
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Kopřivka	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Myalgie
Poruchy ledvin a močových cest		Hematurie*
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Menoragie*, vaginální krvácení*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie, únava	Krvácení v místě injekce*, pruritus v místě injekce, erytém v místě injekce, reakce v místě injekce
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Subarachnoidální krvácení*

*Krvácivé příhody: viz níže

Popis vybraných nežádoucích účinků

Krvácení

V klinických studiích se krvácivé příhody vyskytly v různých orgánových systémech nezávisle na době trvání léčby. Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů užívajících kaplacizumab hlášeny případy závažného krvácení včetně život ohrožujícího a fatálního krvácení, a to zejména u těch, kteří současně užívali antiagregancia nebo antikoagulancia. V případě klinicky signifikantního krvácení se mají zvážit aktivity uvedené v bodech 4.4 a 4.9.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování existuje na základě farmakologického účinku kaplacizumabu možnost zvýšeného rizika krvácení. Je doporučeno pečlivé monitorování příznaků a projevů krvácení (viz bod 4.4.).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná antikoagulancia, antitrombotika, ATC kód: **B01AX07**.

Mechanismus účinku

Kaplicizumab je humanizovaná bivalentní nanočástice, která obsahuje dva identické humanizované stavební bloky (PMP12A2hum1), geneticky propojené tri-alaninovým můstkem, zacílená na A1 doménu von Willebrandova faktoru a inhibující interakci von Willebrandova faktoru a trombocytů. Kaplicizumab takto zabraňuje ultravelké adhezi trombocytů zprostředkované von Willebrandovým faktorem, která je charakteristická u aTTP. Ovlivňuje také dispozici von Willebrandova faktoru, a tím způsobuje přechodné snížení celkových hladin antigenů von Willebrandova faktoru a současné snížení hladin faktoru VIII:C během léčby.

Farmakodynamické účinky

Cílová inhibice

Farmakologický účinek kaplicizumabu na cílovou inhibici se hodnotil pomocí dvou biomarkerů aktivity von Willebrandova faktoru; ristocetinem indukovanou agregací trombocytů (RIPA) a ristocetinovým kofaktorem (RICO). Úplnou inhibici agregace trombocytů zprostředkovanou von Willebrandovým faktorem pomocí kaplicizumabu ukazuje 10% pokles hladiny RIPA a 20% pokles hladiny RICO. Všechny klinické studie s kaplicizumabem prokázaly rychlé snížení hladiny RIPA a/nebo RICO po zahájení léčby, s obnovením výchozích hladin během 7 dnů od přerušení léčby. Subkutánní dávka 10 mg u pacientů s aTTP vyvolala úplnou inhibici agregace trombocytů zprostředkované von Willebrandovým faktorem, což prokazují hladiny RICO <20 % po celou dobu léčby.

Cílová dispozice

Farmakologický účinek kaplicizumabu na cílovou dispozici se měřil pomocí antigenu von Willebrandova faktoru a aktivity srážení faktoru VIII (faktor VIII:C) jako biomarkery. Po opakovaném podávání kaplicizumabu bylo v klinických studiích pozorováno 30–50% snížení hladin antigenu von Willebrandova faktoru s dosažením maxima během 1–2 dnů léčby. Protože von Willebrandův faktor působí jako nosič faktoru VIII, vedl pokles hladiny antigenu von Willebrandova faktoru k podobnému poklesu hladin faktoru VIII:C. Pokles hladiny antigenu von Willebrandova faktoru a faktoru VIII:C byl přechodný a po ukončení léčby se hladiny vrátily k výchozím hodnotám.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost kaplicizumabu u dospělých s epizodou aTTP byly stanoveny ve 3 randomizovaných kontrolovaných studiích: ve studii fáze III ALX0681-C301, „HERCULES“, ve studii fáze III ALX0681-C302 „Post-HERCULES“ a ve studii fáze II ALX-0681-2.1/10 „TITAN“.

Účinnost

Studie ALX0681-C301 (HERCULES)

V této dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii byli pacienti s epizodou aTTP randomizováni v poměru 1:1 buď k používání kaplicizumabu nebo placebo s každodenní výměnou plazmy a imunosupresí. Pacienti dostali buď jednorázovou intravenózní bolusovou injekci 10 mg kaplicizumabu nebo placebo před první výměnou plazmy ve studii. Následovala každodenní subkutánní injekce kaplicizumabu 10 mg nebo placebo vždy po ukončení výměny plazmy po dobu celého období každodenní výměny plazmy a v průběhu následujících 30 dnů. Pokud se na konci tohoto léčebného období prokázala perzistující aktivita základního onemocnění (ukazující na bezprostřední riziko rekurence), mohla být léčba každý týden prodloužena na maximálně 4 týdny společně s optimalizací imunosuprese. Pokud k rekurenci došlo během léčby zkoušeným přípravkem, byli pacienti převedeni do otevřené fáze léčby kaplicizumabem. Opět byli léčeni po dobu trvání každodenní výměny plazmy a během následujících 30 dnů. Pokud se na konci tohoto léčebného období prokázalo pokračující základní onemocnění, mohla být otevřená léčba kaplicizumabem každý

týden prodloužena na maximálně 4 týdny společně s optimalizací imunosuprese. Pacienti byli sledováni po dobu 1 měsíce po přerušení léčby. V případě rekurence během období následného sledování (tj. po úplném ukončení hodnocené léčby), nebylo podávání hodnoceného léku obnoveno a rekurence měla být léčena v souladu se standardní péčí.

V této studii bylo randomizováno 145 pacientů s epizodou aTTP (72 do skupiny s kaplacizumabem a 73 do skupiny s placebem). Věk pacientů se pohyboval v rozmezí od 18 do 79 let, s průměrem 46 let. Polovina pacientů měla svou první epizodu aTTP. Výchozí charakteristiky onemocnění byly typické pro aTTP.

Medián délky léčby kaplacizumabem ve dvojité zaslepené fázi byl 35 dnů.

Léčba kaplacizumabem vedla ke statisticky významnému snížení doby odezvy na počet trombocytů ($p < 0,01$). Pacienti léčení kaplacizumabem měli 1,55krát vyšší pravděpodobnost, že dosáhnou odpovědi na počet trombocytů v jakémkoli časovém bodě v porovnání s pacienty dostávajících placebo.

Léčba kaplacizumabem vedla k 74% snížení cílového kombinovaného parametru počtu pacientů s úmrtím souvisejícím s aTTP (0/72; placebo 3/73), exacerbací aTTP (3/72; placebo 28/73) nebo minimálně jednou závažnou tromboembolickou příhodou během léčby hodnoceným léčivem (6/72; placebo 6/73) ($p < 0,0001$). V průběhu léčby hodnoceným léčivem nedošlo ve skupině s kaplacizumabem k žádnému úmrtí a ve skupině s placebem došlo ke 3 úmrtím.

Podíl pacientů s rekurencí aTTP (exacerbace nebo relaps) během celkové doby trvání studie (včetně 28denního období následného sledování po přerušení léčby hodnoceným léčivem) byl o 67 % nižší ve skupině s kaplacizumabem (9/72; relaps: 6/72) v porovnání se skupinou s placebem (28/73; relaps 0/73) ($p < 0,001$).

Žádný pacient léčený kaplacizumabem (0/72) nebyl refrakterní k léčbě (definované jako absence dvojnásobného počtu trombocytů po 4 dnech standardní léčby a zvýšená hladina LDH) v porovnání se třemi pacienty dostávajících placebo (3/73).

Léčba kaplacizumabem snížila průměrný počet dnů výměny plazmy, objem použité plazmy, průměrnou délku pobytu na jednotce intenzivní péče a průměrnou délku hospitalizace během období léčby hodnoceným lékem.

Tabulka 2: Souhrn počtu dnů výměny plazmy (PE), celkového objemu použité PE, počtu dnů strávených v nemocnici a na JIP v populaci ITT

		Placebo	Kaplacizumab
Počet dnů výměny plazmy (dny)	n průměr (SE)	73 9,4 (0,81)	71 5,8 (0,51)
Celkový objem použité plazmy (litry)	n průměr (SE)	73 35,93 (4,17)	71 21,33 (1,62)
Délka hospitalizace (dny)	n průměr (SE)	73 14,4 (1,22)	71 9,9 (0,70)
Počet dnů na JIP	n průměr (SE)	27 9,7 (2,12)	28 3,4 (0,40)

n: počet hodnocených pacientů; SE: standardní chyba

Studie ALX0681-C302 (Post-HERCULES)

Studie Post-HERCULES byla 36měsíční následná studie fáze III ke studii HERCULES (základní studie) s cílem vyhodnotit dlouhodobé výsledky stejně jako bezpečnost a účinnost opakovaného použití kaplacizumabu u pacientů, u kterých došlo k rekurenci aTTP. 104 z celkového počtu 108 pacientů, kteří dokončili základní studii [75 pacientů, kteří dostávali kaplacizumab ve studii

HERCULES, z nichž bylo 49 pacientů, u kterých nedošlo k rekurenci aTTP před zařazením do studie Post-HERCULES, a 29 pacientů, kterým byla v rámci studie HERCULES poskytnuta pouze standardní péče (SoC)] vstoupilo do studie Post-HERCULES, v rámci které absolvovali 2 návštěvy ročně. Pacienti mohli být v otevřené fázi studie v případě rekurence aTTP léčeni kaplacizumabem společně se SoC.

Celkově došlo u 19 pacientů k alespoň 1 rekurenci aTTP a u šesti pacientů došlo ke druhé rekurenci. U pacientů léčených kaplacizumabem pro rekurenci všechny případy aTTP z první rekurence odezněly nebo vymizely na konci studie.

Celkový bezpečnostní profil opakované léčby kaplacizumabem byl shodný s profilem pozorovaným v jiných klinických studiích aTTP.

Imunogenita

V klinických studiích se až u 11 % pacientů vytvořily během léčby protilátky proti léku (ADA). Nebyl pozorován žádný dopad na klinickou účinnost a nebyly zjištěny žádné závažné nežádoucí účinky související s těmito ADA.

Pediatriká populace

Informace o použití u pediatriké populace viz bod 4.2 a bod 5.2 pro výsledky modelových a simulačních studií u pediatrikých pacientů. Nejsou dostupné žádné klinické údaje u pediatrikých pacientů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika kaplacizumabu byla hodnocena u zdravých jedinců po jednorázové intravenózní infuzi a po jednorázových a opakovaných subkutánních injekcích. Farmakokinetika u pacientů s aTTP byla hodnocena po jednorázové intravenózní a po opakovaných subkutánních injekcích.

Farmakokinetika kaplacizumabu se jeví jako neúměrná dávce, což je charakterizováno dispoziací podle cíle. U zdravých dobrovolníků, kterým byla podávána subkutánní dávka kaplacizumabu 10 mg jednou denně byly maximální koncentrace pozorovány 6–7 hodin po podání dávky a ustáleného stavu bylo dosaženo po prvním podání, s minimální akumulací.

Absorpce

Po subkutánním podání se kaplacizumab rychle a téměř úplně absorbuje (odhadovaná $F > 0,901$) v systémové cirkulaci.

Distribuce

Po absorpci se kaplacizumab váže na cíl a distribuuje se do orgánů s dobrou perfuzí. U pacientů s aTTP byl odhad centrálního objemu distribuce 6,33 litru.

Biotransformace/eliminace

Farmakokinetika kaplacizumabu závisí na expresi cílového von Willebrandova faktoru. Při vyšších hladinách antigenu von Willebrandova faktoru, např. jako u pacientů s aTTP, se zvyšuje frakce cílového komplexu léčiva, který zůstává v krevním oběhu. Poločas $t_{1/2}$ kaplacizumabu proto závisí na koncentraci a cílové hladině. Předpokládá se, že kaplacizumab vázaný na cíl se katabolizuje v játrech, zatímco nevázaný kaplacizumab je vylučován ledvinami.

Charakteristiky u specifických skupin

Farmakokinetika kaplacizumabu byla stanovena pomocí populační farmakokinetické analýzy shromážděných farmakokinetických dat. Do modelu byla alometricky zahrnuta tělesná hmotnost. Byly hodnoceny rozdíly u různých subpopulací. Farmakokinetiku kaplacizumabu v hodnocených populacích neovlivnilo pohlaví, věk, krevní skupina a rasa.

Porucha funkce ledvin a jater

Nebyla provedena žádná formální studie hodnotící vliv poruchy funkce jater nebo ledvin na farmakokinetiku kaplacizumabu. V populačním FK/FD modelu měla renální funkce (CRCL) statisticky významný účinek vedoucí k omezenému zvýšení predikované rovnovážné expozice (AUC_{ss}) u těžké poruchy funkce ledvin. V klinických studiích u pacientů s TTP se u pacientů s poruchou funkce ledvin neprokázalo riziko dalších nežádoucích účinků.

Pediatrická populace

Na základě údajů sdružených z klinických studií u dospělých byl vyvinut farmakokineticko-farmakodynamický (PK/PD) populační model, který popisuje interakci mezi kaplacizumabem a von Willebrandovým faktorem: antigen (vWF:Ag) u různých skupin dospělé populace po intravenózním a subkutánním podání kaplacizumabu v různých dávkách. U dětí ve věku od 2 do 18 let byly na základě tohoto PK/PD modelu provedeny simulace, predikující, že expozice a suprese vWF:Ag se očekávají podobně jako u dospělých, pokud se u dětí s tělesnou hmotností ≥ 40 kg použije dávka 10 mg/den a u dětí s tělesnou hmotností < 40 kg se použije dávka 5 mg/den.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V souladu s jeho mechanismem účinku prokázaly toxikologické studie u kaplacizumabu zvýšenou tendenci ke krvácení u morčat (hemoragická podkožní tkáň v místě vpichu) a u makaků jávských (hemoragická podkožní tkáň v místě vpichu, krvácení z nosu, nadměrné menstruační krvácení, hematoma v místech manipulace se zvířaty nebo v místech experimentálních postupů, prodloužené krvácení v místě vpichu). Kromě toho byl u makaků jávských zaznamenán pokles hladiny antigenu von Willebrandova faktoru a následně faktoru VIII:C související s farmakologií a v menším rozsahu faktoru VIII:C u morčat.

Ve studii embryo-fetálního vývoje u morčat a nebyly hlášeny žádné známky toxicity. Následná toxikokinetická studie u březích morčat hodnotila expozici kaplacizumabu u samic a plodů. Výsledky ukázaly expozici kaplacizumabu u samic a v mnohem menší míře u plodů, přičemž nebyly hlášeny žádné účinky na vývoj plodu. Expozice kaplacizumabu u plodu u primátů a u člověka zůstává nejistá, protože proteiny postrádající Fc fragment neprocházejí placentární bariérou.

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící mutagenní potenciál kaplacizumabu, protože takové testy nejsou relevantní pro biologické přípravky. Na základě vyhodnocení rizika kancerogenity nebyly specializované studie považované za nutné.

Nebyly provedeny specializované studie u zvířat hodnotící účinky kaplacizumabu na fertilitu samců a samic. V testech zaměřených na toxicitu při opakovaných dávkách u makaků jávských nebyl pozorován žádný vliv kaplacizumabu na parametry fertility u samců (velikost varlat, funkce spermií, histopatologická analýza varlat a nadvarlat) a u samic (histopatologická analýza reprodukčních orgánů, periodická vaginální cytologie).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Sacharóza
Kyselina citronová (E 330)
Dihydrát natrium-citrátu (E 331)
Polysorbát 80

Rozpouštědlo

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být přípravek Cablivi mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

5 let.

Rekonstituovaný roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 4 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě, pokud způsob rekonstituce nevyklučuje riziko mikrobiální kontaminace.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Cablivi může být uchováván při teplotě do 25 °C po dobu až 2 měsíců, ale ne po uplynutí doby použitelnosti. Po uchovávání při pokojové teplotě nevracejte přípravek Cablivi zpět do chladničky.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek

Injekční lahvička (sklo třídy I) uzavřená butylkaučukovou zátkou, hliníkovým těsněním a polypropylenovým krytem obsahující 10 mg kaplacizumabu.

Rozpouštědlo

Předplněná injekční stříkačka (zásobní vložka ze skla třídy I uzavřená brombutylovou pryžovou zátkou) s 1 ml vody pro injekci.

Velikosti balení

- Jednotlivé balení obsahující 1 injekční lahvičku s práškem, 1 předplněnou injekční stříkačku s rozpouštědlem, 1 adaptér injekční lahvičky, 1 hypodermickou jehlu (30 G) a 2 tampony navlhčené v alkoholu.
- Vícečetné balení obsahující 7 jednotlivých balení.
- Vícedávkové balení obsahující 7 injekčních lahviček s práškem, 7 předplněných injekčních stříkaček s rozpouštědlem, 7 adaptérů injekční lahvičky, 7 hypodermických jehel (30 G) a 14 tamponů navlhčených v alkoholu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Jak pro intravenózní, tak pro subkutánní podání rekonstituujte prášek v injekční lahvičce pomocí adaptéru injekční lahvičky a veškerého rozpouštědla v předplněné injekční stříkačce. Rozpouštědlo má být přidáváno pomalu a opatrně promícháno, aby se zabránilo tvorbě pěny. Nechte injekční lahvičku s připojenou injekční stříkačkou stát na rovném povrchu 5 minut při pokojové teplotě.

Rekonstituovaný roztok je čirý, bezbarvý nebo lehce nažloutlý. Přípravek je nutné vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje částice. Nikdy nepoužívejte roztok, pokud obsahuje částice.

Nasajte celý objem rekonstituovaného roztoku zpět do skleněné injekční stříkačky a okamžitě podejte celý obsah injekční stříkačky (viz bod 6.3).

Přípravek Cablivi je určen pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/18/1305/001

EU/1/18/1305/002

EU/1/18/1305/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. srpna 2018

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Před uvedením na trh v jednotlivých členských státech se držitel rozhodnutí o registraci dohodne s příslušným státním orgánem o obsahu a formátu karty pacienta včetně komunikačních médií, způsobu distribuce a veškerých dalších aspektů.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v jednotlivých členských státech, kde bude přípravek Cablivi uveden na trh, dostali všichni pacienti/pečovatelé, u kterých se předpokládá, že budou přípravek Cablivi používat, kartu pacienta, která musí obsahovat následující klíčová sdělení:

- omezit rizika závažného krvácení, zejména v naléhavých případech (např. při nehodě), informovat lékaře o lékařské bloádě von Willebrandova faktoru.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cablivi 10 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
kaplacizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 10 mg kaplacizumabu.
Jedna předplněná injekční stříkačka s rozpouštědlem obsahuje 1 ml vody pro injekci.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharóza, kyselina citronová, dihydrát natrium-citrátu, polysorbát 80.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Obsah:

1 injekční lahvička s práškem
1 injekční stříkačka s rozpouštědlem
1 adaptér na sterilní injekční lahvičku
1 sterilní jehla
2 tampony navlhčené v alkoholu

Obsah:

7 injekčních lahviček s práškem
7 injekčních stříkaček s rozpouštědlem
7 adaptérů na sterilní injekční lahvičku
7 sterilních jehel
14 tamponů navlhčených v alkoholu

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní a subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Cablivi může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu až 2 měsíců.

Datum vyjmutí z chladničky: _____

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde, Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Cablivi

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC

SN

NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

vícečetné balení (obsahuje Blue Box)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cablivi 10 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
kaplacizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 10 mg kaplacizumabu.
Jedna předplněná injekční stříkačka s rozpouštědlem obsahuje 1 ml vody pro injekci.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharóza, kyselina citronová, dihydrát natrium-citrátu, polysorbát 80.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Vícečetné balení: 7 balení souprav s jednou dávkou.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní a subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Cablivi může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu až 2 měsíců.

Datum vyjmutí z chladničky: _____

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1305/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Cablivi

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA

vícečetné balení (bez Blue Boxu)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cablivi 10 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
kaplacizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 10 mg kaplacizumabu.
Jedna předplněná injekční stříkačka s rozpouštědlem obsahuje 1 ml vody pro injekci.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharóza, kyselina citronová, dihydrát natrium-citrátu, polysorbát 80.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Obsah:

- 1 injekční lahvička s práškem
- 1 injekční stříkačka s rozpouštědlem
- 1 adaptér na sterilní injekční lahvičku
- 1 sterilní jehla
- 2 tampony navlhčené v alkoholu

Součást vícečetného balení, nelze prodávat odděleně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní a subkutánní podání.
Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Cablivi může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu až 2 měsíců.

Datum vyjmutí z chladničky: _____

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1305/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Cablivi

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Cablivi 10 mg prášek pro injekční roztok
kaplacizumab
i.v. a s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ STRÍKAČKY S ROZPOUŠTĚDLEM

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rozpouštědlo pro přípravek Cablivi

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml voda pro injekci

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Cablivi 10 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok kaplacizumab

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Cablivi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Cablivi používat
3. Jak se přípravek Cablivi používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Cablivi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Cablivi a k čemu se používá

Přípravek Cablivi obsahuje léčivou látku kaplacizumab. Používá se k léčbě epizody **získané trombotické trombocytopenické purpury** u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let a starších, s tělesnou hmotností alespoň 40 kg. Je to vzácná porucha srážení krve, při které se tvoří sraženiny v malých krevních cévách. Tyto sraženiny mohou blokovat cévy a poškozovat mozek, srdce, ledviny a další orgány. Přípravek Cablivi zabraňuje tvorbě těchto krevních sraženin tím, že brání shlukování krevních destiček v krvi. Přípravek Cablivi tímto způsobem snižuje riziko další epizody získané trombotické trombocytopenické purpury (aTTP) brzy po první.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Cablivi používat

Nepoužívejte přípravek Cablivi

- jestliže jste alergický(á) na kaplacizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Informujte svého lékaře, pokud:

- nadměrně krvácíte nebo pociťujete neobvyklé příznaky, jako je bolest hlavy, dušnost, únava nebo mdloby, které mohou naznačovat vážné vnitřní krvácení. Váš lékař Vás může požádat o ukončení léčby. Lékař Vám řekne, kdy můžete léčbu znovu začít.
- užíváte léky k předcházení vzniku nebo k léčbě krevních sraženin, jako jsou warfarin, heparin, rivaroxaban, apixaban. Váš lékař rozhodne, jak máte být léčen(a).
- užíváte protidestičková léčiva, jako je kyselina acetylsalicylová nebo nízkomolekulární heparin (které brání tvorbě krevních sraženin). Váš lékař rozhodne, jak máte být léčen(a).
- máte krvácivou poruchu, jako je hemofilie. Váš lékař rozhodne, jak máte být léčen(a).
- máte poruchu funkce jater. Váš lékař rozhodne, jak máte být léčen(a).

- se chystáte podstoupit operaci nebo stomatologický výkon. Váš lékař rozhodne, zda může být posunutá nebo zda máte ukončit léčbu přípravkem Cablivi před operací nebo stomatologickým výkonem.

Děti a dospívající

Přípravek Cablivi se nedoporučuje dětem mladším než 12 let a s tělesnou hmotností menší než 40 kg.

Další léčivé přípravky a přípravek Cablivi

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Rovněž informujte svého lékaře, pokud užíváte antikoagulační lék jako jsou antagonisté vitamínu K, rivaroxaban nebo apixaban, které se používají k léčbě krevních sraženin nebo protidestičkové léky, jako je kyselina acetylsalicylová nebo nízkomolekulární heparin, které brání tvorbě krevních sraženin.

Těhotenství a kojení

Informujte svého lékaře, pokud jste těhotná nebo pokud plánujete otěhotnět. Používání přípravku Cablivi se během těhotenství nedoporučuje.

Informujte svého lékaře, pokud kojíte. Váš lékař Vám po zvážení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby přípravkem Cablivi pro Vás poradí, zda máte přerušit kojení nebo nepoužívat přípravek Cablivi.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nepředpokládá se, že přípravek Cablivi bude mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Cablivi obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Cablivi používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Léčbu přípravkem Cablivi zahajuje lékař, který má zkušenosti s léčbou krevních onemocnění.

Doporučená léčba je

- **první dávka**
 - 1 injekční lahvička podaná zdravotnickým pracovníkem injekcí do žíly
 - lék bude podán před začátkem výměny plazmy
- **následné dávky**
 - 1 injekční lahvička podaná jednou denně podkožní injekcí podávaná pod kůži v oblasti břicha
 - podkožní injekce bude podána každý den po výměně plazmy
 - po ukončení každodenní výměny plazmy bude Vaše léčba přípravkem Cablivi pokračovat po dobu nejméně 30 dnů, během kterých bude podávána 1 injekční lahvička jednou denně
 - Váš lékař Vás může požádat, abyste pokračoval(a) v léčbě do odeznění příznaků Vašeho onemocnění

Váš lékař může rozhodnout, že injekce přípravku Cablivi si budete podávat Vy nebo Vám jej podá Váš pečovatel. V tomto případě lékař nebo zdravotnický odborník proškolí Vás nebo osobu, která o Vás pečuje v tom, jak se přípravek Cablivi aplikuje.

Návod k použití

První injekci přípravku Cablivi Vám do žíly musí podat zdravotnický pracovník. Návod pro zdravotnické pracovníky týkající se injekční aplikace přípravku Cablivi do žíly je uveden na konci příbalové informace.

Pro každou injekci použijte novou soupravu pro přípravu injekčního roztoku. Nezkoušejte si aplikovat injekci přípravku Cablivi, dokud jste nebyl(a) proškolen(a) v jejím podání zdravotnickým pracovníkem. Nikdy nepoužívejte soupravu pro další injekci.

Krok 1 – čištění

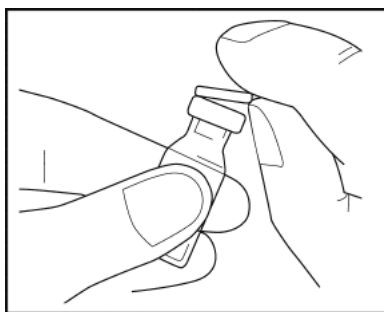
- Umyjte si důkladně ruce mýdlem a vodou.
- Připravte si čistý a rovný povrch, na který si soupravu položíte.
- Ujistěte se, že máte po ruce nádobu na odpad.

Krok 2 – před použitím

- Ujistěte se, že je souprava kompletní.
- **Zkontrolujte datum použitelnosti.** Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti.
- Nepoužívejte soupravu v případě, že obal nebo její obsah jsou jakkoli poškozené.
- Položte všechny součásti soupravy na čistý, rovný povrch.
- Pokud nebyla souprava uchovávána při pokojové teplotě, nechte injekční lahvičku a injekční stříkačku dosáhnout pokojové teploty (15 °C – 25 °C) tak, že je necháte stát několik minut při pokojové teplotě. Nezahřívejte je žádným jiným způsobem.

Krok 3 – dezinfekce pryžové zátky

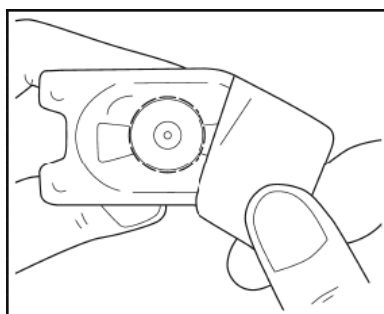
- Odstraňte plastové odtrhovací víčko z injekční lahvičky. Nepoužívejte injekční lahvičku, pokud chybí zelené plastové víčko.
- Očistěte pryžovou zátku jedním z tamponů navlhčených alkoholem a počkejte několik sekund, dokud zátka neuschne.
- Po očištění se nedotýkejte pryžové zátky a zajistěte, aby nedošlo ke kontaktu s žádným jiným



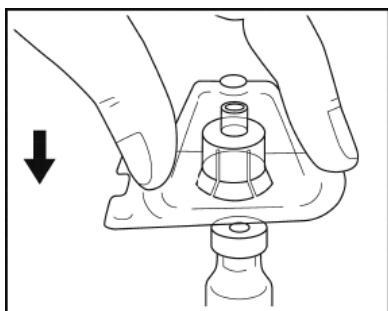
povrchem.

Krok 4 – připojení adaptéru

- Vezměte zabalený adaptér injekční lahvičky a odstraňte papírový obal. Nechte adaptér v otevřeném plastovém obalu. Nedotýkejte se adaptéru.

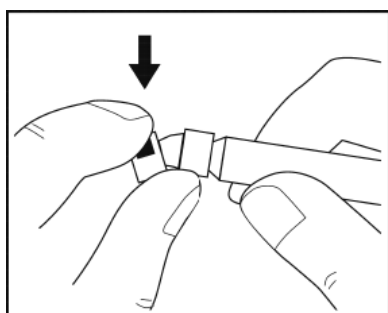


- Nasadíte adaptér, který stále zůstává v plastovém obalu, na injekční lahvičku.
- Tlačte pevně na adaptér, dokud nezapadne na své místo a jeho hrot nepronikne zátkou injekční lahvičky. Ponechte adaptér připojený na injekční lahvičce **stále v jeho vnějším obalu**.



Krok 5 – příprava injekční stříkačky

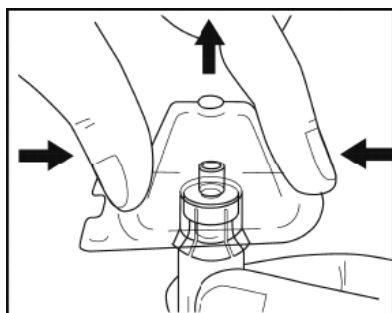
- Jednou rukou držte injekční stříkačku a druhou rukou odломte bílé víčko.
- Nepoužívejte injekční stříkačku, pokud bílé víčko chybí, je uvolněné nebo poškozené.



- **Nedotýkejte se** hrotu injekční stříkačky a zabraňte jeho kontaktu s jakýmkoli jinými povrchy.
- Položte injekční stříkačku na čistý, rovný povrch.

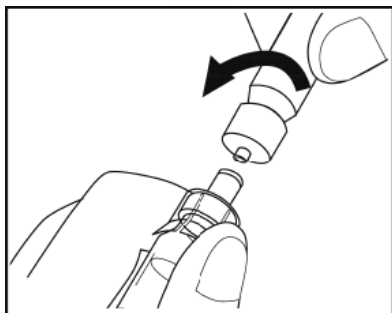
Krok 6 – připojení injekční stříkačky k adaptéru a injekční lahvičce

- Vezměte injekční lahvičku s připojeným adaptérem.
- Odstraňte plastový obal z adaptéru tak, že jednou rukou přidržíte injekční lahvičku, druhou rukou zatlačíte na strany obalu adaptéru a pak zvednete obal směrem nahoru. Dbejte na to, aby adaptér zůstal na injekční lahvičce.



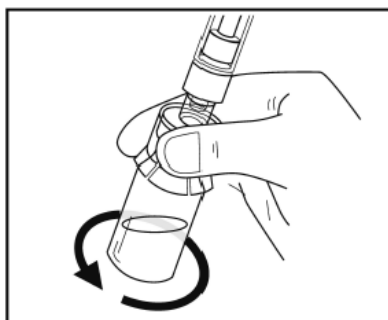
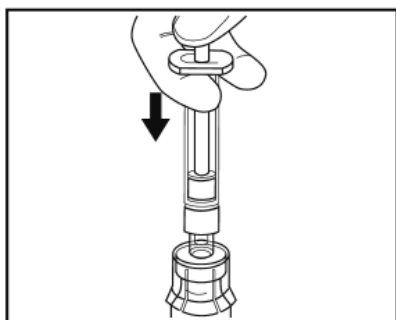
- Jednou rukou uchopte adaptér s připojenou injekční lahvičkou. Přiložte hrot injekční stříkačky na konektor adaptéru injekční lahvičky.

- Jemně uzamkněte injekční stříkačku do injekční lahvičky jejím otáčením ve směru hodinových ručiček, dokud nepocítíte zřetelný odpor.



Krok 7 – příprava roztoku

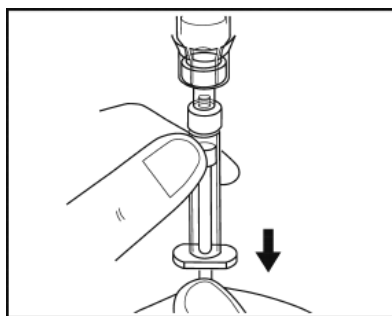
- Nechte injekční lahvičku stát svisle na povrchu s injekční stříkačkou směřující dolů.
- Pomalu tlačte píst injekční stříkačky dolů, dokud není injekční stříkačka prázdná. Nesundávejte injekční stříkačku z injekční lahvičky.
- Ponechte injekční stříkačku stále připojenou na adaptér injekční lahvičky a jemně kroužte injekční lahvičkou, dokud není všechen prášek rozpuštěn. Zabraňte tvorbě pěny. S injekční lahvičkou **netřepejte**.



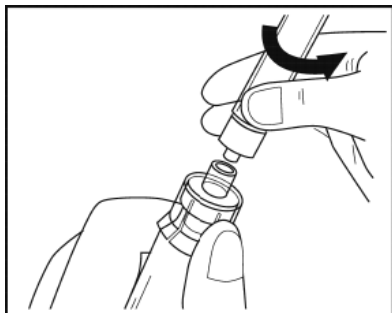
- Nechte injekční lahvičku s připojenou injekční stříkačkou stát na rovném povrchu **5 minut** při pokojové teplotě, aby se roztok zcela rozpustil. Píst se může znovu sám zvednout – to je normální.
- Po těchto 5 minutách přejděte ihned ke kroku 8.

Krok 8 – natažení roztoku

- **Zkontrolujte, zda roztok neobsahuje částice.** Všechny prášek musí být rozpuštěný a roztok musí být čirý.
- Pomalu tlačte píst injekční stříkačky až dolů.
- Otočte vše – injekční lahvičku, adaptér a injekční stříkačku – dnem vzhůru.
- Držte svisle, pomalu stlačujte píst a natáhněte veškerý roztok do injekční stříkačky. Netřepejte.



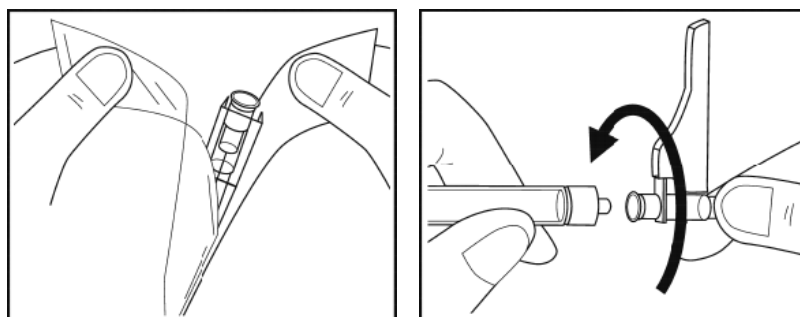
Krok 9 – příprava injekční stříkačky k aplikaci



- Otočte vše – injekční lahvičku, adaptér a injekční stříkačku – dnem vzhůru (s injekční stříkačkou nahoře). Odpojte naplněnou injekční stříkačku z adaptéru přidržení adaptéru jednou rukou a jemným otočením injekční stříkačky proti směru hodinových ručiček.
- Vyhod'te injekční lahvičku a připojený adaptér do nádoby na odpad.
- **Nedotýkejte se** hrotu injekční stříkačky a zabraňte jeho kontaktu s jinými povrchy. Položte injekční stříkačku na čistý, rovný povrch.
- Přejděte ke kroku 10 k aplikaci kaplacizumabu pod kůži v oblasti břicha. Návod pro zdravotnické pracovníky týkající se injekční aplikace přípravku Cablivi do žíly je uveden na konci příbalové informace.

Krok 10 – připojení jehly

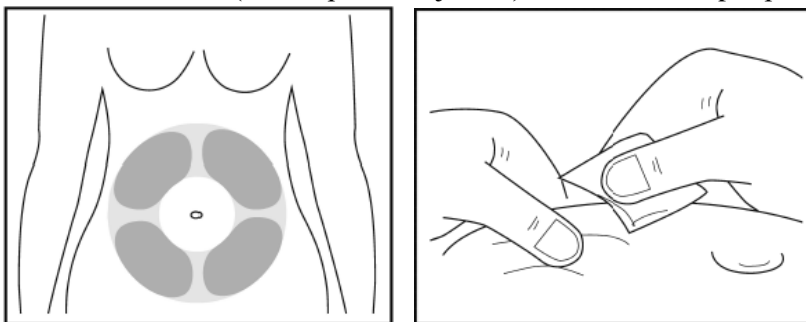
- Rozbalte jehlu roztržením papírového obalu balení jehly a vyjmutím jehly s ochranným víčkem.



- Neodstraňujte ochranné víčko jehly a připojte jehlu na injekční stříkačku otáčením po směru hodinových ručiček, dokud nepocítíte odpor.
- Stáhněte bezpečnostní kryt jehly.
- **Zkontrolujte obsah injekční stříkačky.** Nepoužívejte léčivý přípravek, pokud je zakalený, obsahuje částice nebo cokoli jiného, co nevypadá normálně. V takovém případě kontaktujte svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Krok 11 – příprava místa podání injekce pod kůži

Zvolte vhodné místo („místo podání injekce“) v oblasti břicha pro podání injekce pod kůži.

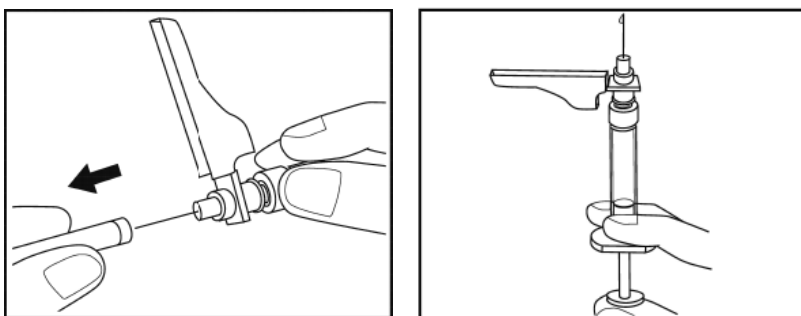


Vyhňte se oblasti kolem pupku. Zvolte jiné místo podání injekce než to, které jste použili předchozí den, aby se kůže po podání injekce zotavila.

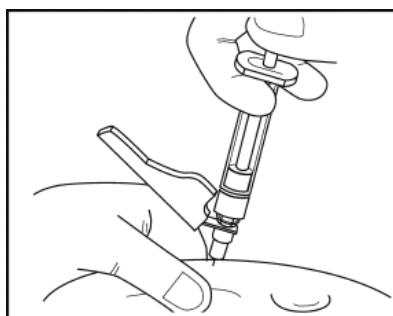
- Použijte druhý tampon navlhčený v alkoholu pro očištění vybraného místa podání injekce.

Krok 12 – podání

- Opatrně sejměte ochranné víčko jehly a zlikvidujte jej. Ujistěte se, že se jehla před podáním injekce ničeho nedotkla.
- Držte injekční stříkačku v úrovni očí s jehlou směřující nahoru.
- Odstraňte veškeré vzduchové bubliny lehkým poklepáním na injekční stříkačku, aby vzduchové bubliny vystoupaly hrotem. Poté pomalu stlačujte píst, dokud z jehly nevyteče malé množství tekutiny.
- Vytvořte kožní záhyb jemným zmáčknutím očištěné kůže mezi palcem a ukazováčkem.



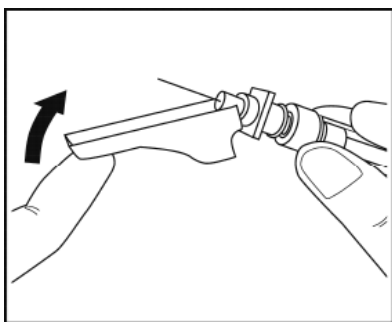
- Tento kožní záhyb držte během celé doby podávání injekce.
- Zaveďte jehlu celou délkou do vytvořeného kožního záhybu pod úhlem uvedeným na obrázku.
- Stlačte píst až na doraz.



- Jehlu vytáhněte pod stejným úhlem, pod jakým jste ji zavedli. Místo podání injekce neotírejte.

Krok 13 – po aplikaci

- Okamžitě po aplikaci injekce nasadte na jehlu bezpečnostní kryt jehly, dokud nezacvakne na své místo.



- Vyhoďte injekční stříkačku s jehlou do nádoby na odpad.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Cablivi, než jste měl(a)

Předávkování není pravděpodobné, protože jedna injekční lahvička obsahuje pouze jednu dávku. Pokud si myslíte, že došlo k předávkování, poraďte se se svým lékařem.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Cablivi

Pokud vynecháte dávku, podejte si ji, jestliže neuplynulo 12 hodin od plánovaného času podání. Pokud uplynulo více než 12 hodin od doby, kdy jste si měl(a) dávku podat, nepodávejte vynechanou dávku, ale aplikujte další injekci v obvyklém čase.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Cablivi

Pro získání maximálního přínosu z léčby je důležité používat přípravek Cablivi, jak je předepsáno, a tak dlouho, jak určí Váš lékař. Poraďte se prosím se svým lékařem dříve, než léčbu ukončíte, protože předčasné ukončení léčby může způsobit, že se příznaky onemocnění vrátí.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Kontaktujte ihned svého lékaře, pokud si všimnete následujících závažných nežádoucích účinků.

Dlouhodobé nebo nadměrné krvácení.

Váš lékař rozhodne, jestli Vás bude pečlivě sledovat nebo změni způsob léčby.

Nežádoucí účinky v klinické studii byly hlášeny s následujícími frekvencemi:

Velmi časté, mohou postihovat více než 1 z 10 osob

- krvácení z dásní
- horečka
- únava
- bolest hlavy
- krvácení z nosu
- kopřivka

Časté, mohou postihovat až 1 z 10 osob

- krvácení z oka
- zvracení krve

- krev ve stolici
- černá dehtovitá stolice
- krvácení ze žaludku
- krvácení z hemoroidů
- krvácení z konečníku
- reakce v místě podání injekce: vyrážka, svědění a krvácení
- mozkové krvácení projevující se rychlým nástupem silné bolesti hlavy, zvracením, sníženým vědomím, horečkou, někdy křečemi a ztuhlostí krku nebo bolestí krku
- bolest svalů
- cévní mozková příhoda
- krev v moči
- nadměrné menstruační krvácení
- krvácení z pochvy
- vykašlávání krve
- dušnost
- podlitiny

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Cablivi uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční lahvičky a na krabici za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Cablivi může být uchováván při teplotě do 25 °C po jedno nepřetržité období nepřesahující 2 měsíce, ale nesmí překročit dobu použitelnosti. Po uchovávání při pokojové teplotě nesmí být přípravek Cablivi vrácen do chladničky. Nikdy nevystavujte teplotě vyšší než 30 °C.

Nepoužívejte přípravek Cablivi, pokud si před podáním všimnete jakýchkoli částic nebo změny zbarvení.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Cablivi obsahuje

- **injekční lahvička s práškem**
 - Léčivou látkou je kaplacizumab.
 - Jedna injekční lahvička obsahuje 10 mg kaplacizumabu.

- Dalšími složkami jsou sacharóza, kyselina citronová, dihydrát natrium-citrátu (viz bod 2 „Přípravek Cablivi obsahuje sodík“) a polysorbát 80.
- **předplněná injekční stříkačka**
 - Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 1 ml vody pro injekci.

Jak přípravek Cablivi vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Cablivi je dodáván jako:

- bílý prášek pro injekční roztok ve skleněné injekční lahvičce a
 - voda pro injekci v předplněné injekční stříkačce pro rozpuštění prášku
- Po rozpuštění prášku v rozpouštědle je roztok čirý, bezbarvý nebo lehce nažloutlý.

Přípravek Cablivi je dostupný

- v jednotlivých baleních obsahujících 1 injekční lahvičku s kaplacizumabem v prášku, 1 předplněnou injekční stříkačku s rozpouštědlem, 1 adaptér injekční lahvičky, 1 jehlu a 2 tampony navlhčené v alkoholu;
- ve vícečetných baleních obsahujících 7 jednotlivých balení;
- ve vícedávkových baleních obsahujících 7 injekčních lahviček s kaplacizumabem v prášku, 7 předplněných injekčních stříkaček s rozpouštědlem, 7 adaptérů injekční lahvičky, 7 jehel a 14 tamponů navlhčených v alkoholu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tel: +372 640 10 30

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

sanofi-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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Intravenózní bolusová injekce přípravku Cablivi podávaná na začátku léčby musí být aplikovaná zdravotnickým pracovníkem. Příprava dávky přípravku Cablivi pro intravenózní injekci se má provádět stejně jako pro subkutánní injekci (viz Návod k použití, krok 1 až 9 v bodě 3).

Přípravek Cablivi lze podávat intravenózně připojením připravené injekční stříkačky ke standardnímu Luer konektoru intravenózních kanyl nebo pomocí vhodné jehly. Kanylu lze proplachovat injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).