

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cablivi 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka z proszkiem zawiera 10 mg kaplacyzumabu*.

Każda ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem zawiera 1 ml wody do wstrzykiwań.

* Kaplacyzumab jest humanizowanym, biwalentnym nanociałem wytwarzanym przez *Escherichia coli* przy użyciu technologii rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały liofilizowany proszek.

Rozpuszczalnik jest przejrzystym, bezbarwnym płynem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Cablivi jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała co najmniej 40 kg, podczas epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) w połączeniu z wymianą osocza i immunosupresją.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Cablivi powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu chorych na mikroangiopatie zakrzepowe.

Dawkowanie

Pierwsza dawka

Wstrzyknięcie dożylnie kaplacyzumabu w dawce 10 mg przed wymianą osocza.

Kolejne dawki

Codziennie podskórne wstrzyknięcia kaplacyzumabu w dawce 10 mg po każdej wymianie osocza, przez okres leczenia polegającego na codziennej wymianie osocza, a następnie codzienne wstrzyknięcia podskórne kaplacyzumabu w dawce 10 mg przez 30 dni po zaprzestaniu leczenia polegającego na codziennej wymianie osocza.

Jeżeli na koniec tego okresu zostaną stwierdzone objawy utrzymującej się choroby immunologicznej, zalecane jest zoptymalizowanie leczenia immunosupresyjnego i kontynuowanie codziennych wstrzyknień kaplacyzumabu w dawce 10 mg do czasu ustąpienia objawów podstawowej choroby immunologicznej (np. trwałej normalizacji poziomu aktywności ADAMTS13).

W programie badań klinicznych kaplacyzumab był podawany raz na dobę przez okres do 65 dni. Brak dostępnych danych dotyczących ponownego leczenia kaplacyzumabem.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Cablivi należy ją podać w ciągu 12 godzin. Jeżeli upłynęło więcej niż 12 godzin, NIE należy podawać pominiętej dawki, a kolejną dawkę podać zgodnie z dotychczasowym schematem dawkowania.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Szczególne zalecenia dla pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, patrz punkt 4.4.

Pacjenci w podeszłym wieku

Doświadczenie w stosowaniu kaplacyzumabu u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone, jednakże nie ma danych wskazujących na konieczność dostosowania dawki lub podjęcia specjalnych środków ostrożności u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kaplacyzumabu u dzieci i młodzieży. Dawkowanie produktu leczniczego Cablivi u młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała przynajmniej 40 kg, jest takie samo jak u dorosłych (patrz punkt 5.2). Nie można zalecić dawkowania produktu leczniczego Cablivi w przypadku dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 40 kg.

Sposób podawania

Pierwszą dawkę produktu leczniczego Cablivi należy podać we wstrzyknięciu dożylnym. Kolejne dawki należy podawać we wstrzyknięciach podskórnych do powłok jamy brzusznej.

Należy unikać wstrzyknień w okolicy pępka i nie należy podawać kolejnych wstrzyknień w tym samym kwadrancie brzucha.

Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie wykonywania wstrzyknień podskórnych pacjenci lub ich opiekunowie mogą sami wstrzykiwać produkt leczniczy.

Instrukcja dotycząca sporządzenia roztworu produktu leczniczego Cablivi przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krwawienie

Aktywne, istotne klinicznie krwawienie

W przypadku wystąpienia aktywnego, istotnego klinicznie krwawienia należy przerwać leczenie produktem leczniczym Cablivi. W razie potrzeby można rozważyć zastosowanie koncentratu czynnika von Willebranda (vWF) w celu przywrócenia hemostazy. Stosowanie produktu leczniczego Cablivi można wznowić wyłącznie po konsultacji z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu mikroangiopatii zakrzepowych.

Zwiększone ryzyko krwawienia

W przypadku jednoczesnego stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych lub heparyny w dużej dawce

Z uwagi na potencjalnie zwiększone ryzyko krwawienia, włączenie lub kontynuowanie leczenia z zastosowaniem doustnych leków przeciwzakrzepowych lub heparyny w dużej dawce wymaga oceny stosunku korzyści do ryzyka i uważnego monitorowania klinicznego.

W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwplatek i (lub) heparyny drobnocząsteczkowej (ang. low molecular weight heparin, LMWH)

Podczas badań klinicznych nie obserwowano wzrostu ryzyka krwawienia, jednakże jednoczesne stosowanie leków przeciwplatek i (lub) LMWH wymaga oceny stosunku korzyści do ryzyka i uważnego monitorowania klinicznego.

W przypadku pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi (koagulopatiami)

Z uwagi na potencjalnie zwiększone ryzyko krwawienia, stosowanie produktu leczniczego Cablivi u pacjentów z podstawowymi koagulopatiami (takimi jak hemofilia lub inne niedobory czynników krzepnięcia) wymaga uważnego monitorowania klinicznego.

W przypadku pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym

Pacjentom, u których planuje się wykonanie zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego należy poradzić, aby poinformowali lekarza lub lekarza dentyście o przyjmowaniu produktu leczniczego Cablivi, wówczas leczenie należy przerwać co najmniej 7 dni przed planowanym zabiegiem. Pacjent powinien również powiadomić lekarza nadzorującego leczenie produktem leczniczym Cablivi o planowanym zabiegu.

W przypadku nagłej operacji należy rozważyć zastosowanie koncentratu czynnika von Willebranda w celu przywrócenia hemostazy.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących stosowania kaplacyzumabu u pacjentów z przewlekłą lub ostrą niewydolnością wątroby o ciężkim nasileniu. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania kaplacyzumabu w tej grupie pacjentów. W tym przypadku stosowanie produktu leczniczego Cablivi wymaga oceny stosunku korzyści do ryzyka i uważnego monitorowania klinicznego.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji oceniających stosowanie kaplacyzumabu z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (np. antagonistami witaminy K, bezpośrednimi lekami przeciwzakrzepowymi doustnymi (DOAC), takimi jak inhibitory trombiny lub czynnika Xa) lub heparyną w wysokich dawkach (patrz punkt 4.4 *W przypadku jednoczesnego stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych lub heparyny w wysokiej dawce*).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania kaplacyzumabu u kobiet w ciąży. Badania na świnkach morskich nie wykazały wpływu kaplacyzumabu na samice ani płody (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Cablivi w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących stosowania kaplacyzumabu u kobiet karmiących piersią. Nie wiadomo, czy kaplacyzumab przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy wstrzymać się z zastosowaniem/przerwać terapię, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Wpływ kaplacyzumabu na płodność u ludzi jest nieznany. W badaniach toksyczności na zwierzętach nie obserwowano wpływu kaplacyzumabu na parametry płodności u samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Cablivi nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi podczas badań klinicznych były: krwawienie z nosa, ból głowy i krwawienie z dziąseł. Najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym było krwawienie z nosa.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej wymieniono działania niepożądane oraz częstości występowania według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Częstość występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często |
|--|-----------------------|---|
| Zaburzenia układu nerwowego | Ból głowy | Udar mózgu |
| Zaburzenia oka | | Krwotok do oka* |
| Zaburzenia naczyniowe | | Krwiak* |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Krwawienie z nosa* | Duszność, krwiotłucie* |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Krwawienie z dziąseł* | Krwiste wymioty*, obecność krwi w kale, krwiste stolce*, krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego*, krwotok z hemoroidów*, krwotok z odbytnicy*, krwiak w ścianie jamy brzusznej* |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Pokrzywka | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | Ból mięśni |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | Krwiomocz* |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | | Krwotok miesiączkowy*, krwotok z pochwy* |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Gorączka, zmęczenie | Krwotok w miejscu wstrzyknięcia*, świąd w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | | Krwotok podpajęczynówkowy* |

*Epizody krwawienia: patrz poniżej

Opis wybranych działań niepożądanych

Krwawienie

Podczas badań klinicznych epizody krwawienia występowały w różnych układach organizmu, niezależnie od czasu trwania leczenia. W niektórych przypadkach epizody te były poważne i wymagały pomocy medycznej, jednakże większość z nich ustępowała samoistnie i całkowicie. W przypadku istotnego klinicznie krwawienia należy rozważyć podjęcie czynności podanych w punktach 4.4 i 4.9.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania, na podstawie działania farmakologicznego kaplacyzumabu, może dojść do zwiększenia ryzyka krwawienia. Zaleca się uważne monitorowanie objawów przedmiotowych i podmiotowych krwawienia. (Patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwzakrzepowe, kod ACT: **B01AX07**.

Mechanizm działania

Kaplacyzumab jest humanizowaną biwalentną nanocząsteczką zbudowaną z dwóch takich samych, humanizowanych elementów (PMP12A2hum1), genetycznie związanych łącznikiem 3-alanina wiążącą się z domeną A1 czynnika von Willebranda i hamującą interakcję pomiędzy tym czynnikiem a płytkami krwi. W ten sposób kaplacyzumab uniemożliwia charakterystyczną w aTTP adhezję płytek krwi pobudzaną przez ultra duże multimery czynnika von Willebranda. Ponadto wpływa on na dostępność czynnika von Willebranda wywołując przemijające obniżenie całkowitego poziomu antygeny czynnika von Willebranda oraz towarzyszące obniżenie poziomu czynnika VIII:C podczas leczenia.

Działanie farmakodynamiczne

Hamowanie cząsteczki docelowej

Efekt farmakologiczny kaplacyzumabu polegający na ukierunkowanym hamowaniu czynnika von Willebranda oceniono przy użyciu dwóch biomarkerów aktywności czynnika von Willebranda: agregacja płytek krwi indukowana rystocetyną (ristocetin-induced platelet aggregation, RIPA) i kofaktora rystocetyny (ristocetin cofactor, RICO). Na pełne zahamowanie agregacji płytek krwi pobudzanej przez czynnik von Willebranda kaplacyzumabem wskazuje obniżenie poziomu RIPA i RICO poniżej, odpowiednio 10% i 20%. We wszystkich badaniach klinicznych oceniających kaplacyzumab wykazano szybki spadek poziomu RIPA i (lub) RICO po rozpoczęciu leczenia i powrót do stanu wyjściowego w ciągu 7 dni po przerwaniu leczenia. Dawka podskórna 10 mg u chorych na aTTP wywołała pełne zahamowanie agregacji płytek krwi pobudzanej przez czynnik von Willebranda, co potwierdził poziom RICO < 20% utrzymujący się przez cały okres leczenia.

Dostępność cząsteczki docelowej

Efekt farmakologiczny kaplacyzumabu polegający na rozsmieszczeniu docelowym oceniono przy użyciu antygeny czynnika von Willebranda i aktywności powodującej krzepnięcie krwi czynnika VIII (czynnik VIII:C) jako biomarkerów. W badaniach klinicznych podczas wielokrotnego podawania kaplacyzumabu obserwowano obniżenie poziomu antygeny czynnika von Willebranda o 30-50%, które uzyskiwano po maksymalnie 1-2 dniach leczenia. Ponieważ czynnik von Willebranda działa jako nośnik czynnika VIII, obniżenie poziomu antygeny czynnika von Willebranda spowodowało podobne zmniejszenie poziomu aktywności czynnika VIII:C. Obniżenie poziomu antygeny czynnika von Willebranda i aktywności czynnika VIII:C były przemijające i po odstawieniu leczenia następował powrót do stanu wyjściowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kaplacyzumabu u osób dorosłych podczas epizodu aTTP ustalono w 2 randomizowanych badaniach z grupą kontrolną: badaniu fazy III ALX0681-C301 „HERCULES” i badaniu fazy II ALX-0681-2.1/10 „TITAN”.

Skuteczność

Badanie ALX0681-C301

Podczas tego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, pacjentom z epizodem aTTP przydzielonym losowo w stosunku 1:1 podawano kaplacyzumab lub placebo jako dodatek do codziennej wymiany osocza i leczenia immunosupresyjnego. W ramach badania pacjentom podawano jedno wstrzyknięcie dożylnie w bolusie 10 mg kaplacyzumabu lub placebo przed pierwszą wymianą osocza. Następnie podawano codzienne wstrzyknięcia podskórne 10 mg kaplacyzumabu lub placebo każdorazowo po zakończeniu wymiany osocza przez okres stosowania codziennej wymiany osocza oraz przez kolejnych 30 dni. Jeżeli na koniec okresu leczenia występowały objawy utrzymującej się aktywności choroby (wskazujące na bliskie ryzyko nawrotu), leczenie można było przedłużać co tydzień do maksymalnie 4 tygodni, z jednoczesną optymalizacją leczenia immunosupresyjnego. Jeżeli do nawrotu doszło podczas leczenia badanym produktem leczniczym, pacjenci byli przenoszeni do grupy badań otwartych leczenia kaplacyzumabem. Byli ponownie leczeni przez okres wymiany osocza i kolejnych 30 dni. Jeżeli na koniec okresu leczenia występowały objawy utrzymującej się aktywności choroby, leczenie kaplacyzumabem w badaniu otwartym można było przedłużać co tydzień do maksymalnie 4 tygodni z jednoczesną optymalizacją leczenia immunosupresyjnego. Pacjenci byli objęci obserwacją przez 1 miesiąc po przerwaniu leczenia. W przypadku nawrotu w okresie obserwacji (czyli po odstawieniu wszystkich badanych leków), nie włączano ponownie badanego leku, a wdrażano leczenie standardowe.

Podczas tego badania przydzielono losowo 145 pacjentów z epizodem aTTP (72 do grupy leczenia kaplacyzumabem i 73 do grupy placebo). Pacjenci byli w wieku od 18 do 79 lat, średnio 46 lat. U połowy pacjentów był to pierwszy epizod aTTP. Wyjściowe cechy choroby były typowe dla aTTP.

Mediana czasu trwania leczenia kaplacyzumabem w okresie badań metodą podwójnie ślepej próby wynosiła 35 dni.

Leczenie kaplacyzumabem doprowadziło do statystycznie istotnego skrócenia czasu odpowiedzi płytkowej ($p < 0,01$). U pacjentów leczonych kaplacyzumabem prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w zakresie liczby płytek krwi było 1,55-krotnie wyższe w każdym ocenianym punkcie czasowym w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo.

Leczenie kaplacyzumabem doprowadziło do zmniejszenia o 74% złożonego punktu końcowego odsetka pacjentów, u których w wyniku aTTP doszło do zgonu (0/72; placebo 3/73), zaostrzenia aTTP (3/72; placebo 28/73) lub co najmniej jednego ciężkiego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego podczas leczenia badanym produktem leczniczym (6/72; placebo 6/73) ($p < 0,0001$). Podczas leczenia badanym produktem leczniczym w grupie przyjmującej kaplacyzumab nie wystąpił żaden zgon, natomiast w grupie placebo zmarło 3 pacjentów.

Odsetek pacjentów z nawrotem aTTP (zaostrzeniem lub nawrotem) w całym okresie badania (łącznie z 28-dniowym okresem obserwacji kontrolnej po przerwaniu leczenia badanym lekiem) był o 67% niższy w grupie kaplacyzumabu (9/72; nawrót 6/72) niż w grupie placebo (28/73; nawrót 0/73) ($p < 0,001$).

Żaden z pacjentów leczonych kaplacyzumabem (0/72) nie wykazał oporności na leczenie (zdefiniowanej jako brak podwojenia liczby płytek krwi po 4 dniach standardowego leczenia i zwiększenia aktywności LDH) w porównaniu z trzema pacjentami otrzymującymi placebo (3/73).

Leczenie kaplacyzumabem skróciło średnią liczbę dni wymiany osocza, objętość używanego osocza, średnią długość pobytu na oddziale intensywnej opieki oraz średni czas hospitalizacji w okresie leczenia badanym produktem leczniczym.

| | | Placebo | Kaplacyzumab |
|--|-------------------|--------------------|---------------------|
| Liczba dni wymiany osocza (w dniach) | N Średnia (SE) | 73 9,4 (0,81) | 71 5,8 (0,51) |
| Całkowita objętość zużytego osocza (w litrach) | N Średnia (SE) | 73 35,93 (4,17) | 71 21,33 (1,62) |
| Czas hospitalizacji (w dniach) | N Średnia (SE) | 73 14,4 (1,22) | 71 9,9 (0,70) |
| Długość pobytu na oddziale intensywnej opieki (w dniach) | N Średnia (SE) | 27 9,7 (2,12) | 28 3,4 (0,40) |

N: liczba pacjentów poddanych badaniu; SE: błąd standardowy dla średniej; oddział intensywnej opieki;

Immunogenność

Podczas badań klinicznych u niemal 9% pacjentów wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe (ang. anti-drug antibodies, ADA) jako rezultat leczenia. Nie obserwowano wpływu tej odpowiedzi polegającej na wytworzeniu przeciwciał ADA na skuteczność kliniczną ani występowanie poważnych zdarzeń niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2. Wyniki badań modelowania i symulacji dla dzieci i młodzieży, patrz punkt 5.2. Brak danych klinicznych dla dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę kaplacyzumabu badano u zdrowych osób po podaniu pojedynczej dawki w infuzji dożylniej oraz po jednorazowym i wielokrotnych wstrzyknięciach podskórnych. Farmakokinetykę u pacjentów z epizodem aTTP oceniano po podaniu pojedynczego wstrzyknięcia dożylnego i wielokrotnych wstrzyknięć podskórnych.

Farmakokinetyka kaplacyzumabu wydaje się nieproporcjonalna do dawki, zależy od dostępności cząsteczki docelowej. U zdrowych ochotników, którym podawano 10 mg kaplacyzumabu podskórnie raz na dobę, maksymalne stężenie obserwowano po 6-7 godzinach po podaniu. Stan równowagi został osiągnięty po pierwszym podaniu, przy minimalnej akumulacji.

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym, kaplacyzumab wchłania się szybko i prawie całkowicie do krążenia systemowego (szacunkowe $F > 0,901$).

Dystrybucja

Po wchłonięciu, kaplacyzumab wiąże się z cząsteczką docelową i rozmieszcza w dobrze ukrwionych narządach. U pacjentów z epizodem aTTP centralną objętość dystrybucji oszacowano jako 6,33 l.

Metabolizm i eliminacja

Farmakokinetyka kaplacyzumabu zależy od ekspresji cząsteczki docelowej, czynnika von Willebranda. Przy wyższych poziomach antygeny czynnika von Willebranda, tak jak ma to miejsce u pacjentów z aTTP, dochodzi do zwiększenia frakcji kompleksu lek-cząsteczka docelowa pozostającej w krwiobiegu. Okres półtrwania ($t_{1/2}$) kaplacyzumabu jest więc zależny od stężenia i poziomu cząsteczki docelowej. Przyjmuje się, że kaplacyzumab związany z cząsteczką docelową jest katabolizowany w obrębie wątroby, natomiast niezwiązany kaplacyzumab jest wydalany przez nerki.

Charakterystyka w szczególnych grupach pacjentów

Farmakokinetykę kaplacyzumabu opisano w oparciu o analizę farmakokinetyczną populacji, przeprowadzoną na zbiorze danych farmakokinetycznych. W modelu uwzględniono masę ciała w sposób allometryczny. Badano różnice pomiędzy różnymi subpopulacjami. W badanych populacjach płeć, wiek, grupa krwi ani rasa nie miały wpływu na farmakokinetykę kaplacyzumabu.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono formalnego badania oceniającego wpływ zaburzeń czynności wątroby lub nerek na farmakokinetykę kaplacyzumabu. W populacyjnym modelu PK/PD czynność nerek (klirens kreatyniny, CRCL) miała statystycznie istotny wpływ prowadzący do ograniczonego zwiększenia przewidywanej ekspozycji (AUC_{ss}) w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z epizodem aTTP u osób z zaburzeniami czynności nerek nie wykazano dodatkowego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Na podstawie danych zebranych z badań klinicznych u osób dorosłych opracowano populacyjny model farmakokinetyczno-farmakodynamiczny (PK/PD), opisujący interakcję między kaplacyzumabem i antygenem czynnika von Willebranda (vWF:Ag), w różnych populacjach osób dorosłych po dożylnym i podskórnym podaniu kaplacyzumabu w różnych dawkach. Dla dzieci w wieku od 2 do 18 lat przeprowadzono symulacje w oparciu o ten model PK/PD przewidując, że ekspozycja i supresja vWF:Ag będą podobne jak u dorosłych, gdy 10 mg/dobę jest stosowane u dzieci o masie ciała ≥ 40 kg i gdy 5 mg/dobę jest stosowane u dzieci o masie ciała < 40 kg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Zgodnie z mechanizmem działania, badania toksykologiczne kaplacyzumabu wykazały zwiększoną skłonność do krwawienia u świnek morskich (krwotoczna tkanka podskórna w miejscach wstrzyknięć) i małp Cynomolgus (krwotoczna tkanka podskórna w miejscach wstrzyknięć, krwawienie z nosa, nasilone krwawienie miesiączkowe, krwiak w miejscach przytrzymywania zwierząt lub zabiegów eksperymentalnych, przedłużone krwawienie w miejscach wstrzyknięć). Ponadto odnotowano wynikające z działania farmakologicznego obniżenie poziomu antygeny czynnika von Willebranda i w wyniku tego czynnika VIII:C u małp Cynomolgus i w mniejszym stopniu w odniesieniu do czynnika VIII:C u świnek morskich.

W przeprowadzonym na świnkach morskich badaniu oceniającym rozwój zarodka i płodu nie stwierdzono objawów toksyczności. W kontrolnym badaniu toksykokinetycznym na ciężarnych świnkach morskich oceniano ekspozycję na kaplacyzumab samic i płodów. Wyniki wskazały na narażenie samic i w mniejszym stopniu płodów, bez wpływu na rozwój płodu. Narażenie płodu na kaplacyzumab u naczelnych i ludzi pozostaje niepewne, ponieważ uważa się, że białka pozbawione fragmentu Fc na przenikają swobodnie przez barierę łożyskową.

Nie przeprowadzono badań oceniających potencjał mutagenny kaplacyzumabu, ponieważ takie badania nie dotyczą leków biologicznych. Na podstawie oceny ryzyka wpływu rakotwórczego uznano, że nie ma konieczności poświęcania temu badań.

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach oceniających wpływ kaplacyzumabu na płodność samców i samic. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, przeprowadzonych na małpach Cynomolgus, nie obserwowano wpływu kaplacyzumabu na parametry płodności u samców (wielkość jąder, funkcje nasienia, analiza histopatologiczna jąder i najądrzy) i samic (analiza histopatologiczna narządów rozrodczych, okresowe badanie cytologiczne pochwy).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sacharoza

Kwas cytrynowy bezwodny

Cytrynian trójsodowy dwuwodny

Polisorbat 80

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego Cablivi z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka
5 lata

Sporządzony roztwór

Wykazano trwałość chemiczną i fizyczną przez 4 godziny w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeżeli metoda przygotowania nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikroorganizmami, produkt należy zużyć natychmiast.

Jeżeli przygotowany produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Produkt leczniczy Cablivi może być przechowywany w temperaturze nieprzekraczającej 25°C, przez okres maksymalnie 2 miesięcy, z zachowaniem terminu ważności. Po przechowywaniu w temperaturze pokojowej nie wkładać ponownie produktu leczniczego Cablivi do lodówki w celu przechowania.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po sporządzeniu roztworu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek

Fiolka (ze szkła typu I) z korkiem (z kauczuku butylowego), kapslem (aluminiowym) i pokrywką (polipropylenową), zawierająca 10 mg kaplacyzumabu.

Rozpuszczalnik

Ampułka-strzykawka (wkład ze szkła typu I zamknięty korkiem z kauczuku bromobutylowego) zawierająca 1 ml wody do wstrzykiwań.

Wielkość opakowania

- Opakowanie pojedyncze zawierające 1 fiolkę z proszkiem, 1 ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem, 1 adapter fiolki, 1 igłę podskórną (30 G) i 2 waciki nasączone alkoholem.
- Opakowanie zbiorcze zawierające 7 opakowań pojedynczych.
- Opakowanie wielodawkowe zawierające 7 fiolek z proszkiem, 7 ampułko-strzykawek z rozpuszczalnikiem, 7 adapterów fiolek, 7 igieł podskórnych (30 G) i 14 wacików nasączonych alkoholem.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

W celu podania dożylnego i podskórnego należy rozpuścić proszek zawarty w fiołce przy użyciu adaptera fiolki i całego rozpuszczalnika z ampułko-strzykawki. Rozpuszczalnik należy dodawać

powoli i delikatnie mieszać, unikając spieniania się roztworu. Pozostawić fiolkę z podłączoną strzykawką w pozycji stojącej przez 5 minut w temperaturze pokojowej.

Przygotowany roztwór jest przejrzysty, bezbarwny lub lekko żółtawy. Należy sprawdzić, czy nie zawiera cząstek stałych. Nie używać roztworu zawierającego cząstki stałe.

Całą objętość przygotowanego roztworu należy przenieść z powrotem do szklanej strzykawki i natychmiast podać całą objętość strzykawki (patrz punkt 6.3).

Produkt leczniczy Cablivi przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 sierpnia 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11/2021

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>