

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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 ampulko-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 wstrzyknięć 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 maksymalnie 71 kolejnych dni. Dostępne są dane dotyczące ponownego leczenia kaplacyzumabem (patrz punkt 5.1).

Pominięcie dawki

Pierwszą dawkę kaplacyzumabu należy podać dożylnie przed początkową wymianą osocza. Jeśli podanie pierwszej dożylnej dawki kaplacyzumabu zostanie pominięte i wymiana osocza została już przeprowadzona, pierwszą dawkę kaplacyzumabu nadal należy podać dożylnie po zakończeniu wymiany osocza, a kolejną dawkę należy podać podskórnym następnego dnia zgodnie z dotychczasowym schematem dawkowania.

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 wstrzyknięć w okolicy pępka i nie należy podawać kolejnych wstrzyknięć w tym samym kwadrancie brzucha.

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

Instrukcja dotycząca rekonstytucji 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

Identyfikowalność

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

Krwawienie

Produkt leczniczy Cablivi zwiększa ryzyko krwawienia. U pacjentów otrzymujących kaplacyzumab, głównie u tych, którzy stosowali jednocześnie leki przeciwplatekcyjne lub przeciwzakrzepowe, zgłaszano przypadki ciężkich krwawień, w tym krwawień zagrażających życiu i prowadzących do zgonu. Należy zachować ostrożność podczas stosowania kaplacyzumabu u pacjentów z chorobami współistniejącymi, które mogą predysponować do zwiększonego ryzyka krwawienia.

W przypadku wystąpienia 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. W przypadku wznowienia stosowania produktu leczniczego Cablivi, pacjentów należy uważnie obserwować pod kątem występowania objawów krwawienia.

W przypadku jednoczesnego stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych, przeciwplatekcyjnych, trombolitycznych lub heparyny

Ryzyko krwawienia zwiększa się w przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Cablivi z innymi lekami wpływającymi na hemostazę i krzepnięcie. Rozpoczęcie lub kontynuowanie leczenia doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (np. antagonistami witaminy K lub bezpośrednimi doustnymi antykoagulantami [ang. *direct oral anticoagulants*, DOAC], takimi jak inhibitory trombiny lub czynnika Xa), lekami przeciwplatekowymi, lekami trombolitycznymi, takimi jak urokinaza, tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA) (np. alteplaza) lub heparyną wymaga starannego rozważenia i uważnej obserwacji klinicznej.

W przypadku pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi (koagulopatiami)

Z uwagi na potencjalnie zwiększone ryzyko krwawienia, konieczna jest uważna obserwacja kliniczna pacjentów z podstawowymi koagulopatiami (takimi jak hemofilia lub inne niedobory czynników krzepnięcia), którzy stosują produkt leczniczy Cablivi.

W przypadku pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym

Pacjentom, u których planuje się wykonanie zabiegu chirurgicznego, inwazyjnego zabiegu stomatologicznego lub innych inwazyjnych zabiegów należy poradzić, aby poinformowali lekarza lub lekarza dentystę o przyjmowaniu kaplacyzumabu i zaleca się wstrzymanie leczenia co najmniej 7 dni przed planowanym zabiegiem. Pacjent musi również powiadomić lekarza nadzorującego leczenie kaplacyzumabem o planowanym zabiegu. Po ustąpieniu ryzyka krwawienia chirurgicznego i wznowieniu przyjmowania kaplacyzumabu, pacjenta należy uważnie obserwować pod kątem występowania objawów krwawienia.

W przypadku nagłej operacji zaleca się 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 uważnej obserwacji klinicznej.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

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), lekami przeciwplatekowymi, lekami trombolitycznymi, takimi jak urokinaza, tPA (np. alteplaza) lub heparyną (patrz punkt 4.4 *W przypadku jednoczesnego stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych, przeciwplatekowych, trombolitycznych lub heparyny*).

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 TITAN i HERCULES 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).

Tabela 1. Lista działań niepożądanych w badaniach TITAN i HERCULES

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	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, krwioplucie*
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. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, u pacjentów otrzymujących kaplacyzumab, głównie u tych, którzy stosowali jednocześnie leki przeciwplatekcyjne lub przeciwzakrzepowe, zgłaszano przypadki ciężkich krwawień, w tym krwawień zagrażających życiu i prowadzących do zgonu. 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 za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa,

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania, na podstawie działania farmakologicznego kaplacyzumabu, może dojść do zwiększenia ryzyka krwawienia. Zaleca się uważne obserwowanie 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 (ang. *ristocetin-induced platelet aggregation*, RIPA) i kofaktora rystocetyny (ang. *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 rozmieszczeniu 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 3 randomizowanych badaniach z grupą kontrolną: badaniu fazy III ALX0681-C301

„HERCULES”, badaniu fazy III ALX0681-C302 „Post-HERCULES” i badaniu fazy II ALX-0681-2.1/10 „TITAN”.

Skuteczność

Badanie ALX0681-C301 (HERCULES)

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.

Tabela 2. Podsumowanie liczby dni wymiany osocza (ang. *plasma exchange*, PE), całkowitej objętości zużytego osocza, długości hospitalizacji i pobytu na oddziale intensywnej opieki w populacji ITT

		Placebo	Kapłacyzumab
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;

Badanie ALX0681-C302 (Post-HERCULES)

Post-HERCULES było badaniem fazy III, 36-miesięczną kontynuacją badania HERCULES (badania pierwotnego) w celu oceny wyników długoterminowych, jak również bezpieczeństwa i skuteczności ponownego stosowania kapłacyzumabu u pacjentów, u których wystąpił nawrót aTTP. Ogółem, 104 ze 108 pacjentów, którzy ukończyli badanie pierwotne (75 pacjentów, którzy otrzymali kapłacyzumab w badaniu HERCULES, z których 49 pacjentów nie miało nawrotów aTTP przed włączeniem do badania Post-HERCULES oraz 29 pacjentów, którzy otrzymali tylko leczenie standardowe (ang. *standard of care*, SoC) w badaniu HERCULES) włączono do badania Post-HERCULES, w którym pacjenci odbywali wizyty dwa razy w roku. Pacjenci mogli otrzymywać kapłacyzumab w badaniu otwartym (ang. *open-label*, OL) w leczeniu nawrotu aTTP wraz z SoC.

Ogółem, u 19 pacjentów wystąpił co najmniej jeden nawrót aTTP, a u sześciu pacjentów wystąpił drugi nawrót. U pacjentów leczonych kapłacyzumabem z powodu nawrotu, wszystkie zdarzenia aTTP z pierwszego epizodu nawrotu ustąpiły lub ustępowały pod koniec badania.

Ogólny profil bezpieczeństwa ponownego leczenia kapłacyzumabem był zgodny z profilem obserwowanym w innych badaniach klinicznych dotyczących aTTP.

Immunogenność

Podczas badań klinicznych u niemal 11% 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 kapłacyzumabu 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 kapłacyzumabu wydaje się nieproporcjonalna do dawki, zależy od dostępności cząsteczki docelowej. U zdrowych ochotników, którym podawano 10 mg kapłacyzumabu 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 pozostajej 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. Masa ciała miała wpływ na farmakokinetykę kaplacyzumabu (patrz punkt poniżej, Dzieci i młodzież). Badano różnice pomiędzy różnymi subpopulacjami. W badanych populacjach płeć, wiek, grupa krwi ani rasa nie miały wpływu na farmakokinetykę kaplacyzumabu w stopniu klinicznie istotnym.

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 (E 330)
Cytrynian trójsodowy dwuwodny (E 331)
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 fiołka

5 lat

Rekonstruowany roztwór

Wykazano trwałość chemiczną i fizyczną przez 4 godziny w temperaturze 25°C.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeżeli sposób rekonstrukcji nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikroorganizmami, produkt należy użyć natychmiast.
Jeżeli przygotowany produkt nie zostanie użyty 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 rekonstytucji, 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 bromobutyłowego) zawierająca 1 ml wody do wstrzykiwań.

Wielkość opakowania

- Opakowanie pojedyncze zawierające 1 fiolkę z proszkiem, 1 ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem, 1 adapter fiolki, 1 igłą podskórną (30 G) i 2 waciki nasączone alkoholem.
- Opakowanie zbiorcze zawierające 7 opakowań pojedynczych.
- Opakowanie wielodawkowe zawierające 7 fiolek z proszkiem, 7 ampułko-strzykawkę 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 proszek zawarty w fiolce należy rekonstruować 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.

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

Całą objętość rekonstruowanego 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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 kwietnia 2023

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

11/2024

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