

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bkz Bölüm 4.8. Advers Reaksiyonlar Nasıl Raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Cablivi 10 mg/1 mL Enjeksiyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Toz ve Çözücü

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir toz flakonu 10 mg caplacizumab* içerir.

Her kullanıma hazır çözücü enjektörü, 1 mL enjeksiyonluk su içerir.

*Caplacizumab, rekombinant DNA teknolojisi ile *Escherichia coli*'de üretilen bir hümanize bivalent Nanokor'dur.

Yardımcı maddeler:

Sükroz	56 mg
Trisodyum sitrat dihidrat	4.46 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü.

Beyaz liyofilize toz.

Çözücü berrak, renksiz bir sıvıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

CABLIVI, plazma değişimi ve immünosupresyon ile birlikte edinilmiş trombotik trombositopenik purpura (aTTP) epizodu yaşayan 12 yaş ve üzeri, en az 40 kg ağırlığındaki adolesan ve yetişkinlerin tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

CABLIVI tedavisini, trombotik mikroanjyopatili hastaların tedavisinde deneyimli doktorlar başlatmalı ve izlemelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

İlk doz

Plazma değişiminden önce 10 mg caplacizumabın intravenöz enjeksiyonudur.

Sonraki dozlar

Günlük plazma değişimi tedavisi sırasında her plazma değişiminin tamamlanmasından sonra günlük subkutan 10 mg caplacizumabın uygulaması ve ardından günlük plazma değişimi tedavisini durdurduktan sonra 30 gün boyunca günlük subkutan 10 mg caplacizumab enjeksiyonudur.

Bu döneminin sonunda immünolojik hastalığın düzelmediğine dair kanıt olduğunda, immünosupresyon rejiminin optimize edilmesi ve altta yatan immünolojik hastalığın belirtileri düzelinceye kadar (örneğin, ADAMTS13 aktivite seviyesinin sürekli normalizasyonu) günlük subkutan 10 mg caplacizumab uygulanmasına devam edilmesi önerilir.

Klinik gelişim programında caplacizumab 65 güne kadar günlük olarak uygulanmıştır. caplacizumab ile tekrar tedaviye ilişkin veri mevcut değildir.

Unutulan doz

CABLIVI'nin bir dozu atlanırsa, 12 saat içinde uygulanabilir. Dozun verilmişinden bu yana 12 saatten fazla zaman geçmişse, unutulmuş doz UYGULANMAMALIDIR ve bir sonraki doz normal doz planına göre uygulanmalıdır.

Uygulama şekli:

CABLIVI'nin ilk dozu intravenöz enjeksiyon olarak uygulanmalıdır. Sonraki dozlar karın içine subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanmalıdır.

Göbek deliği çevresine enjeksiyonlardan kaçınılmalı ve aynı karın kadranına art arda enjeksiyon yapılmamalıdır.

Hastalar veya hasta bakıcıları, subkutan enjeksiyon tekniği konusunda uygun eğitimden sonra tıbbi ürünü enjekte edebilir.

Uygulamadan önce CABLIVI'nin sulandırılmasına ilişkin talimatlar için, bkz. Bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2). Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel hususlar için, bkz. Bölüm 4.4.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonda caplacizumabın güvenliliği ve etkililiği klinik çalışmalarda belirlenmemiştir. En az 40 kg ağırlığındaki 12 yaş ve üzeri adolesanlarda CABLIVI pozolojisi yetişkinlerdeki ile aynıdır (bkz. Bölüm 5.2). 40 kg vücut ağırlığının altındaki pediyatrik hastalar için CABLIVI'nin pozolojisi hakkında herhangi bir öneri yapılamamaktadır.

Geriyatrik popülasyon

Caplacizumabın yaşlılarda kullanımına ilişkin deneyimler sınırlı olmakla birlikte, yaşlı hastalarda doz ayarlaması veya özel önlemlerin gerekli olduğunu gösteren kanıt bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kanama

CABLIVI kanama riskini artırır. Caplacizumab alan hastalarda, özellikle eşzamanlı anti-trombosit ajanları veya antikoagülanları kullananlarda, yaşamı tehdit eden ve ölümcül kanama gibi majör kanama vakaları bildirilmiştir. Caplacizumab, daha yüksek kanama riskine yatkınlık yaratabilecek altta yatan hastalıkları olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Klinik olarak anlamlı kanama olması durumunda CABLIVI ile tedavi kesilmelidir. Gerekirse, hemostazın düzeltilmesi için von Willebrand Faktör konsantresinin kullanılması düşünülebilir. CABLIVI, yalnızca trombotik mikroanjyopatilerin tedavisinde deneyimli bir hekimin tavsiyesi üzerine yeniden başlatılmalıdır. CABLIVI yeniden başlatılırsa, kanama belirtileri için yakından izlenmelidir.

Oral antikoagülanların, anti-trombosit ajanların veya heparinin eşzamanlı kullanıldığı durumunda

CABLIVI'nin hemostaz ve pıhtılaşmayı etkileyen ilaçlarla eş zamanlı kullanılması kanama riskini artırır. Oral antikoagülanlar (örneğin, K vitamini antagonistleri veya trombin inhibitörleri veya faktör Xa inhibitörleri gibi direkt oral antikoagülanlar [DOAC]), anti-trombosit ajanlar veya heparin ile tedavinin başlatılması veya sürdürülmesi dikkatli bir değerlendirme ve yakın klinik izlem gerektirir.

Koagülopatisi olan hastalarda

Altta yatan hastalık olarak koagülopatileri (örn. hemofili, diğer pıhtılaşma faktörü eksiklikleri) olan hastalarda kanama riski olasılığının artması nedeniyle CABLIVI kullanımı sırasında yakın klinik izlem gerekmektedir.

Ameliyat olan hastalarda

Bir hasta elektif cerrahi, invazif diş işlemi veya diğer invazif müdahaleler geçirecekse, hastaya caplacizumab kullandıklarını hekim veya diş hekimine bildirmesi ve planlanan müdahaleden en az 7 gün önce tedaviye ara verilmesi tavsiye edilmelidir. Hasta ayrıca planlanan işlem hakkında caplacizumab tedavisini izleyen hekime de bildirmelidir. Cerrahi kanama riski ortadan kalktıktan ve caplacizumab tedavisine kaldığı yerden devam edildikten sonra hasta kanama belirtileri açısından yakından izlenmelidir.

Acil cerrahi gerekiyorsa, hemostazın düzeltilmesi için von Willebrand Faktör konsantresinin kullanılması önerilir.

Şiddetli karaciğer yetmezliği

Şiddetli akut veya kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda caplacizumab ile resmi bir çalışma yapılmamıştır ve bu popülasyonlarda caplacizumab kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. CABLIVI'nin bu popülasyonda kullanımını, bir fayda/risk değerlendirmesi ve yakın klinik izlem gerektirir.

İzlenebilirlik

Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün adı ve seri numarası açıkça kaydedilmelidir.

CABLIVI'nin içeriğinde bulunan bazı yardımcı maddeler hakkında önemli bilgiler

Bu ilaç, doz başına 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum içerir, yani aslında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Caplacizumabın oral antikoagülanlar (örn., K vitamini antagonistleri, trombin inhibitörleri veya faktör Xa inhibitörleri gibi direkt oral antikoagülanlar [DOAC]) veya yüksek doz heparin ile kullanımını değerlendiren hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır (bkz. Bölüm 4.4, *Oral antikoagülanların, anti-trombosit ajanların veya heparinin eşzamanlı kullanımı durumunda*).

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar/doğum kontrolüne (kontrasepsiyon) ilişkin veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Caplacizumabın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. Kobaylarda yapılan çalışmalar, caplacizumabın anneler veya fetüslerde hiçbir etkisi olmadığını göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Önlem olarak, gebelik sırasında CABLIVI kullanımından kaçınılması tercih edilebilir.

Laktasyon dönemi

Emziren kadınlarda caplacizumab kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Caplacizumabın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Çocuğa yönelik bir risk göz ardı edilemez.

Emzirmenin çocuk için yararı ve tedavinin kadın için yararı göz önünde bulundurularak, emzirmenin kesilmesine veya tedaviden kaçınılmasına/tedaviye son verilmesine karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Caplacizumabın insanlardaki fertiliteye etkileri bilinmemektedir. Hayvan toksikolojisi çalışmalarında, caplacizumabın erkek ve dişi fertilitesi parametrelerinde hiçbir etkisi gözlemlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkiler

CABLIVI'nin araç ve makine kullanımında bir etkisi bulunmamaktadır veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Klinik çalışmalarda en sık görülen advers reaksiyonlar burun kanaması, baş ağrısı ve dişeti kanamasıdır. En yaygın ciddi advers reaksiyon burun kanaması olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfına ve sıklığa göre aşağıda listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Serebral enfarktüs
Göz hastalıkları		Gözde kanama*
Vasküler hastalıkları		Hematom*
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Burun kanaması*	Dispne, Hemoptizi*
Gastrointestinal hastalıkları	Dişeti kanaması*	Hematemez*, hematokezya*, melena*, üst gastrointestinal kanama*, hemoroidal kanama*, rektal kanama*, karın duvarı hematomu*
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Ürtiker	
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları		Miyalji
Böbrek ve idrar hastalıkları		Hematüri*
Üreme sistemi ve meme hastalıkları		Menoraji*, vajinal kanama*
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Ateş, Yorgunluk	Enjeksiyon yerinde hemoraji*, enjeksiyon yerinde kaşıntı, enjeksiyon yerinde eritem, enjeksiyon yerinde reaksiyon
Yaralanma ve zehirlenme ile cerrahi ve tıbbi prosedürler		Subaraknoid kanama*

* Kanama olayları: aşağıya bakınız.

Seçilmiş advers reaksiyonlarla ilgili açıklamalar

Kanama

Klinik çalışmalarda, tedavi süresinden bağımsız olarak farklı vücut sistemlerinde kanama olayları meydana gelmiştir. Pazarlama sonrası ortamda, caplacizumab alan hastalarda, özellikle eşzamanlı anti-trombosit ajanları veya antikoagülanları kullananlarda, hayatı tehdit edici ve ölümcül kanama gibi majör kanama vakaları bildirilmiştir. Klinik olarak anlamlı kanama olması durumunda, bölüm 4.4 ve 4.9'da özetlenen aksiyonları göz önünde bulundurunuz.

Şüpheli Advers Reaksiyonların Raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)' ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda, caplacizumabın farmakolojik etkisine bağlı olarak, kanama riskinde artış potansiyeli vardır. Kanama belirtileri ve semptomları için yakın izlem önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer antitrombotik ajanlar
ATC kodu: B01AX07.

Etki mekanizması

Caplacizumab, von Willebrand faktörünün A1 domainini hedefleyen ve von Willebrand faktörü ile trombositler arasındaki etkileşimi inhibe eden, üç alanin bağlayıcı ile genetik olarak bağlanan iki aynı hümanize yapı taşıdan (PMP12A2hum1) oluşan bir hümanize bivalent Nanokor'dur. Bu şekilde caplacizumab, aTTP'nin özelliği olan aşırı büyük von Willebrand faktör aracılı trombosit yapışmasını önlemektedir. Aynı zamanda, tedavi sırasında toplam von Willebrand faktör antijeni seviyelerinde geçici düşüşlere ve faktör VIII:C seviyelerinde eş zamanlı düşüşe yol açan von Willebrand faktörünün eğilimini de etkiler.

Farmakodinamik etkiler

Hedef inhibisyonu

Caplacizumabın hedef inhibisyona farmakolojik etkisi, von Willebrand faktör aktivitesi için ristosetin ile indüklenmiş trombosit agregasyonu (RIPA) ve ristosetin kofaktörü (RICO) olan iki biyobelirteç kullanılarak değerlendirilmiştir. Caplacizumab ile von Willebrand faktör aracılı trombosit agregasyonunun tam inhibisyonu, RIPA ve RICO seviyelerinin sırasıyla %10 ve %20'nin altına düşmesiyle gösterilmiştir. Caplacizumab ile yapılan tüm klinik çalışmalar, tedavinin başlamasından sonra RIPA ve/veya RICO seviyelerinde hızlı düşüşler olduğunu ve tedavi kesildikten sonraki 7 günde başlangıç seviyelerine geri döndüğünü göstermiştir. aTTP'li hastalarda 10 mg subkutan doz, tedavi süresi boyunca <%20 RICO seviyeleri ile kanıtlandığı gibi, von Willebrand faktör aracılı trombosit agregasyonunun tam inhibisyonunu ortaya çıkarmıştır.

Hedef eğilim

Caplacizumabın hedef eğilimdeki farmakolojik etkisi, biyolojik belirteçler olarak von Willebrand faktör antijeni ve faktör VIII pıhtılaşma aktivitesi (faktör VIII:C) kullanılarak ölçülmüştür. Tekrarlanan caplacizumab uygulanması üzerine, klinik çalışmalarda von Willebrand faktör antijen seviyelerinde %30-50'lik bir düşüş gözlemlenmiştir ve tedaviden sonraki 1-2 günde maksimuma ulaşmıştır. Von Willebrand faktörü, faktör VIII için bir taşıyıcı görevi gördüğünden, von Willebrand faktör antijen seviyelerinin düşmesi, faktör VIII:C seviyelerinde benzer bir düşüşe neden olmuştur. von Willebrand faktör antijeni ve FVIII:C seviyelerindeki düşüş geçici olmuştur ve tedavinin kesilmesinden sonra başlangıçtaki seviyelere geri dönmüştür.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Bir aTTP atağı yaşayan yetişkinlerde caplacizumabın etkililiği ve güvenliliği, Faz III çalışması ALX0681-C301 "HERCULES" ve Faz II çalışması ALX-0681-2.1/10 "TITAN" olmak üzere 2 randomize, kontrollü çalışmada belirlenmiştir.

Etkililik

Çalışma ALX0681-C301

Bu çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, bir aTTP atağı olan hastalar, günlük plazma değişimi ve immünosupresyona ek olarak caplacizumab veya plasebo almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Çalışmadaki ilk plazma değişiminden önce hastalara tek bir intravenöz bolus 10 mg caplacizumab enjeksiyonu veya plasebo verilmiştir. Bunu, günlük plazma değişim dönemi sırasında ve sonrasında 30 gün boyunca her plazma değişiminin tamamlanmasından sonra günlük 10 mg caplacizumab veya plasebo subkutan enjeksiyonları izlemiştir. Bu tedavi döneminin sonunda, altta yatan kalıcı hastalık aktivitesine dair kanıt (olması yakın bir nüks riskine dair gösterge) olduğunda, immünosupresyonun optimizasyonu ile birlikte tedavi haftalık olarak maksimum 4 hafta boyunca uzatılabilmektedir. Çalışma ilacı tedavisi sırasında bir nüks meydana geldiğinde, hastalar açık etiketli caplacizumaba geçirilmiştir. Günlük plazma değişimi sırasında ve sonrasında 30 gün boyunca tekrar tedavi edilmişlerdir. Bu tedavi döneminin sonunda altta yatan hastalığın devam ettiğine dair bir kanıt olduğunda, caplacizumab ile açık etiketli tedavi, immünosupresyonun optimizasyonu ile birlikte haftalık olarak maksimum 4 hafta boyunca uzatılabilmektedir. Tedavi kesildikten sonra hastalar 1 ay süreyle takip edilmiştir. Takip süresi boyunca (yani tüm çalışma ilacı tedavisi durdurulduktan sonra) nüks durumunda, çalışma ilacı yeniden başlatılmamıştır ve nüks standart tedaviye göre tedavi edilecekti.

Bu çalışmada, bir aTTP atağı yaşayan 145 hasta (72'si caplacizumaba ve 73'ü plaseboya) randomize edilmiştir. Hasta yaşı 18 ile 79 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 46'dır. Hastaların yarısı ilk aTTP atağını yaşıyordu. Başlangıç hastalık özellikleri tipik aTTP olmuştur.

Çift kör dönemde caplacizumab ile medyan tedavi süresi 35 gündür.

Caplacizumab tedavisi, trombosit sayısı yanıtı süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya neden olmuştur ($p < 0,01$). Caplacizumab ile tedavi edilen hastalarda, plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla, verilen herhangi bir zaman noktasında trombosit sayısı yanıtı elde etme olasılığının 1,55 kat daha fazla olduğu bulunmuştur.

Caplacizumab tedavisi, çalışma ilacı tedavisi sırasında aTTP ile ilişkili ölüm (0/72; plasebo 3/73), aTTP alevlenmesi (3/72; plasebo 28/73) veya en az bir majör tromboembolik olay (6/72; plasebo 6/73) ($p < 0,0001$) yaşayan hasta yüzdesi olan birleşik sonlanım noktasında %74 azalmaya neden olmuştur. Çalışma ilacı tedavisi süresince caplacizumab grubunda ölüm olmamış ve plasebo grubunda 3 ölüm gerçekleşmiştir.

Genel çalışma döneminde (çalışma ilacı tedavisinin kesilmesinden sonraki 28 günlük takip dahil) bir aTTP nüksü (alevlenme veya relaps) olan hastaların oranı plasebo grubuyla karşılaştırıldığında (28/73; relaps 0/73) caplacizumab grubunda %67 daha düşük (9/72; relaps: 6 /72) olmuştur (p<0,001).

Plasebo ile tedavi edilen üç hastaya (3/73) kıyasla, caplacizumab ile tedavi edilen hiçbir hastada (0/72) tedaviye direnç (4 günlük standart tedaviden sonra iki katına çıkan trombosit sayısının ve yüksek LDH'nin olmaması olarak tanımlanmıştır) olmamıştır.

Caplacizumab tedavisi, çalışma ilacı tedavisi süresince ortalama plazma değişim gün sayısını, kullanılan plazma hacmini, Yoğun Bakım Ünitesinde ortalama kalış süresini ve ortalama hastanede kalış süresini azaltmıştır.

		Plasebo	Caplacizumab
Plazma Değişimi gün sayısı (gün)	N Ortalama (SH)	73 9,4 (0,81)	71 5,8 (0,51)
Kullanılan toplam plazma hacmi (litre)	N Ortalama (SH)	73 35,93 (4,17)	71 21,33 (1,62)
Hastanede kalış süresi (gün)	N Ortalama (SH)	73 14,4 (1,22)	71 9,9 (0,7)
YBÜ'deki gün sayısı	N Ortalama (SH)	27 9,7 (2,12)	28 3,4 (0,4)

N: değerlendirilen hasta sayısı; SH: Standart Hata; YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

İmmünojenisite

Klinik çalışmalarda, hastaların en fazla %9'unda tedaviyle ortaya çıkan anti-ilaç antikorları (ADA) gelişmiştir. Klinik etkililikte herhangi bir etki gözlemlenmiştir ve bu ADA yanıtlarıyla ilişkili hiçbir ciddi advers olay bulunmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik kullanım hakkında bilgilendirme için bölüm 4.2'ye ve pediyatrik hastalara yönelik modelleme ve simülasyon çalışmalarının sonuçları için bölüm 5.2'ye bakınız. Pediyatrik hastalar için klinik veri bulunmamaktadır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Caplacizumabın farmakokinetiği sağlıklı gönüllülerde tek intravenöz infüzyonlardan sonra ve tek ve tekrarlanan subkutan enjeksiyonlardan sonra araştırılmıştır. aTTP'li hastalarda farmakokinetik, tek intravenöz ve tekrarlanan subkutan enjeksiyonlarda araştırılmıştır.

Caplacizumabın farmakokinetiği, hedef aracılı eğilim ile karakterize edildiği gibi dozla orantılı değildir. Günde bir kez subkutan olarak 10 mg caplacizumab alan sağlıklı gönüllülerde, maksimum konsantrasyon dozdan 6-7 saat sonra gözlemlenmiştir ve ilk uygulamadan sonra minimum birikimle kararlı duruma ulaşılmıştır.

Emilim

Subkutan uygulamadan sonra, caplacizumab sistemik dolaşımda hızla ve neredeyse tamamen emilmektedir (tahmini F> 0,901).

Dağılım

Emilimden sonra caplacizumab hedefe bağlanır ve iyi perfüze olmuş organlara dağılır. aTTP'li hastalarda merkezi dağılım hacmi 6,33 L olarak hesaplanmıştır.

Biyotransformasyon/ Eliminasyon

Caplacizumabın farmakokinetiği, hedef von Willebrand faktörünün ekspresyonuna bağlıdır. aTTP'li hastalarda olduğu gibi daha yüksek von Willebrand faktör antijen seviyeleri, dolaşımda tutulan ilaç hedef kompleksinin fraksiyonunu arttırmaktadır. Caplacizumabın $t_{1/2}$ 'si bu nedenle konsantrasyona ve hedef seviyesine bağlıdır. Hedefe bağlanan caplacizumabın karaciğerde katabolize olduğu varsayılırken, bağlanmamış caplacizumabın böbreklerden atıldığı kabul edilmektedir.

Özel gruplardaki karakteristik özellikler

Caplacizumabın farmakokinetiği, havuzlanmış farmakokinetik verilerde yapılan bir popülasyon farmakokinetik analizi kullanılarak belirlenmiştir. Vücut ağırlığı allometrik olarak modele dahil edilmiştir. Farklı alt popülasyonlardaki farklılıklar araştırılmıştır. İncelenen popülasyonlarda; cinsiyet, yaş, kan grubu ve ırk caplacizumabın farmakokinetiğini etkilememiştir.

Böbrek veya karaciğer yetmezliği:

Karaciğer veya böbrek yetmezliğinin caplacizumabın farmakokinetiği üzerindeki etkisine ilişkin resmi bir çalışma yapılmamıştır. Popülasyon FK/FD modelinde, böbrek fonksiyonunun (CRCL), ciddi böbrek yetmezliğinde öngörülen maruziyette (EAAss) sınırlı artışla sonuçlanan istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmuştur. TTP'li hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, böbrek yetmezliği olanlarda ilave advers olay riski görülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Yetişkinlerde yapılan klinik çalışmalardan havuzlanan verilere dayanarak, caplacizumabın çeşitli doz seviyelerinde intravenöz ve subkutan uygulamasını takiben farklı yetişkin popülasyonlarında caplacizumab ile von Willebrand faktör antijeni (vWF:Ag) arasındaki etkileşimi tanımlayan bir farmakokinetik-farmakodinamik (FK/FD) popülasyon modeli geliştirilmiştir. vWF:Ag maruziyetinin ve baskılanmasının, vücut ağırlığı 40 kg ve üzerinde olan çocuklarda 10 mg/gün kullanıldığında ve vücut ağırlığı 40 kg'dan az olan çocuklarda 5 mg/gün kullanıldığında, yetişkinlerdekine benzer olmasının beklendiği bu FK/FD modeline dayanarak 2 ila 18 yaş arasındaki çocuklar için simülasyonlar gerçekleştirilmiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Etki şekliyle tutarlı olarak, caplacizumabın toksikoloji çalışmaları, kobaylarda (enjeksiyon bölgelerinde hemorajik deri altı doku) ve sinomolgus maymunlarında (enjeksiyon bölgelerinde hemorajik deri altı doku, burun kanaması, aşırı menstrual kanama, hayvanın tutulduğu veya deneysel işlemin yapıldığı bölgelerde hematom, enjeksiyon bölgelerinde uzun süreli kanama) kanama eğiliminin arttığını göstermiştir. Ayrıca, von Willebrand faktör antijeninde ve dolayısıyla faktör VIII:C'de farmakolojiye bağlı düşüşler, sinomolgus maymunlarında ve faktör VIII:C için daha az ölçüde olmak üzere kobaylarda kaydedilmiştir.

Kobaylarda bir embriyo-fetal gelişim çalışması yürütülmüştür ve hiçbir toksisite belirtisi rapor edilmemiştir. Gebe kobaylarda yapılan bir takip toksikokinetik çalışmasında, annelerde ve fetüslerde caplacizumab maruziyeti değerlendirilmiştir. Sonuçlar, annelerde ve çok daha az ölçüde fetüslerde caplacizumaba maruz kalındığını ve fetal gelişiminde rapor edilmiş bir etki olmadığını göstermiştir. Fc kısmından yoksun proteinlerin plasenta bariyerini serbestçe geçtiği düşünülmendiğinden, primatlarda ve insanlarda fetal caplacizumab maruziyeti belirsizliğini korumaktadır.

Caplacizumabın mutajenik potansiyelini değerlendirmek için hiçbir çalışma yapılmamıştır, çünkü bu tür testler biyolojikler için uygun değildir. Bir kanserojenisite risk değerlendirmesine dayanarak, özel çalışmalar gerekli görülmemiştir.

Caplacizumabın erkek ve kadın fertilitesine etkilerini değerlendiren özel hayvan çalışmaları yapılmamıştır. Sinomolgus maymunlarında tekrarlanan doz toksisite testlerinde, erkek (testis boyutu, sperm fonksiyonu, testis ve epididimin histopatolojik analizi) ve dişi (reme organlarının histopatolojik analizi, periyodik vajinal sitoloji) hayvanlarda caplacizumabın fertilitate parametrelerinde hiçbir etkisi gözlemlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Toz

Sükroz

Sitrik asit anhidrit

Trisodyum sitrat dihidrat

Polisorbat 80

Çözücü

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik alışmaları bulunmadığından, CABLIVI diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf mr

Açılmamış flakon

60 ay.

Sulandırılmış zelti

25°C'de 4 saat boyunca kimyasal ve fiziksel kullanımda stabilite gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan, sulandırma yöntemi mikrobiyal kontaminasyon riskini ortadan kaldırmıyorsa ürün hemen kullanılmalıdır.

Hemen kullanılmazsa, kullanımda saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2 C - 8 C) saklayınız.

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

CABLIVI, 25 C'nin altındaki bir sıcaklıkta 2 aya kadarlık tek bir süre boyunca saklanabilir, ancak bu süre son kullanma tarihini geçmemelidir. Oda sıcaklığında sakladıktan sonra CABLIVI'yi tekrar buzdolabına koymayınız.

Sulandırılmış tıbbi ürünün saklama koşulları için, bkz. Bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Toz

10 mg caplacizumab içeren, tıpa (bütül kauçuk), mühür (alüminyum) ve kapağa (polipropilen) sahip 2 mL'lik flakon (tip I cam).

Çözücü

1 mL enjeksiyonluk su içeren kullanıma hazır enjektör (bromobütül kauçuk tıpa ile kapatılmış tip I cam kartuş).

Ambalaj boyutu

- Toz içeren 1 adet flakon, çözücü içeren 1 adet kullanıma hazır enjektör, 1 adet flakon adaptörü, 1 adet hipodermik iğne (30 ayar) ve 2 adet alkollü mendil bulunan tekli ambalaj.
- Toz içeren 7 adet flakon, çözücü içeren 7 adet kullanıma hazır enjektör, 7 adet flakon adaptörü, 7 adet hipodermik iğne (30 ayar) ve 14 adet alkollü mendil içeren çok dozlu ambalaj

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Hem intravenöz hem de subkutan uygulama için, flakon adaptörünü ve kullanıma hazır enjektördeki tüm çözücüyü kullanarak flakonda bulunan tozu sulandırınız. Çözücü yavaş bir şekilde eklenmeli ve çözeltinin köpürmesini önlemek için hafifçe karıştırılmalıdır. Enjektör bağlı flakonu oda sıcaklığında 5 dakika bir yüzeyde bekletiniz.

Sulandırılmış çözelti berrak, renksiz veya hafif sarımsıdır. Partikül madde açısından görsel olarak kontrol edilmelidir. Partikül içeren çözeltiyi kullanmayınız.

Sulandırılmış çözeltinin tüm hacmini cam enjektöre geri aktarınız ve enjektörün tüm hacmini hemen uygulayınız (bkz. Bölüm 6.3).

CABLIVI sadece tek kullanımlıktır. Kullanılmayan herhangi bir tıbbi ürün veya atık materyal, yerel gerekliliklere uygun olarak atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.
Şişli-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2024/252

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.08.2024

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

10.12.2024