

Cablivi

M R EF

Sanofi AB

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 10 mg
(vitt, frystorkat pulver. Klar, färglös vätska)

Andra antitrombotiska läkemedel

Aktiv substans:

Kaplacizumab

ATC-kod:

B01AX07

Läkemedel från Sanofi AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2023-04-17.

Indikationer

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

Kontraindikationer

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

Dosering

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

Dosering

Första dosen

Intravenös injektion av 10 mg kaplacizumab före plasmabyte.

Därpå följande doser

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

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

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

Missade doser

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

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Ingen anpassning av dosen är nödvändig till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt Farmakokinetik). Se avsnitt Varningar och försiktighet för speciella överväganden avseende patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion.

Äldre

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

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

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

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

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

För anvisningar om beredning av Cablivi före administrering, se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

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

Blödning

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

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

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

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

Patienter med koagulopatier

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

Patienter som ska opereras

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

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

Allvarligt nedsatt leverfunktion

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

Natriumhalt

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

Interaktioner

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

Graviditet

Graviditet

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

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

Amning

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

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

Fertilitet

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

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar listas nedan enligt MedDRA-databasens klassificering av organsystem och enligt frekvens. Frekvenser definieras som följer: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

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

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

Blödning

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Överdoser

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamiska effekter

Inhibering av målsubstans

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

Disposition av målsubstans

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

Effekt

Studie ALX0681-C301 (HERCULES)

I denna dubbelblinda, placebokontrollerade studie randomiserades patienter med en episod av aTTP 1:1 till antingen kaplacizumab eller placebo i tillägg till dagligt plasmabyte och immunosuppressiv behandling. Patienterna fick en enstaka intravenös bolusinjektion på 10 mg kaplacizumab eller placebo före det första plasmabytet i studien. Detta åtföljdes av dagliga subkutana injektioner med 10 mg kaplacizumab eller placebo efter varje avslutat plasmabyte under hela perioden med plasmabytesbehandling och i 30 dagar därefter. Om det vid slutet av behandlingsperioden fanns tecken på kvarvarande bakomliggande sjukdomsaktivitet (med en överhängande risk för recidiv), kunde behandlingen förlängas veckovis med maximalt fyra veckor, tillsammans med optimering av den immunosuppressiva behandlingen. Om det uppstod ett recidiv medan patienterna fortfarande stod på studieläkemedlet ställdes de över på open-label kaplacizumab. Under resten av tiden med plasmabytesbehandling behandlades dessa patienter med kaplacizumab och därefter i ytterligare 30 dagar. Om det vid slutet av denna behandlingsperiod fanns tecken på pågående bakomliggande sjukdom, kunde open-label-behandling med kaplacizumab förlängas veckovis med maximalt fyra veckor tillsammans med optimering av den immunosuppressiva behandlingen. Patienterna följdes i en månad efter avslutad behandling. I händelse av recidiv under uppföljningsperioden (det vill säga efter att all behandling med studieläkemedel hade upphört), återupptogs inte studieläkemedlet utan recidivet sköttes med standardbehandling.

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

Medianbehandlingsduration med kaplacizumab under dubbelblindperioden var 35 dagar.

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

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

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

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

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

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

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

		Placebo	Kaplacizumab
Antal dagar med plasmabytesbehandling (dagar)	N Medelvärde (SE)	73 9.4 (0.81)	71 5.8 (0.51)
Totalvolym plasma som använts (liter)	N Medelvärde (SE)	73 35.93 (4.17)	71 21.33 (1.62)
Längd på sjukhusvistelse (dagar)	N Medelvärde(SE)	73 14.4 (1.22)	71 9.9 (0.70)
Antal dagar av intensivvård (ICU)	N Medelvärde (SE)	27 9.7 (2.12)	28 3.4 (0.40)
N: antal utvärderade patienter; SE: Standardfel; ICU: Intensive Care Unit			

Studie ALX0681-C302 (Post-HERCULES)

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

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

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

Immunogenicitet

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

Pediatrik population

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

Farmakokinetik

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

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

Resorption

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

Distribution

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

Metabolism och eliminering

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

Kännetecken hos specifika grupper

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

Nedsatt lever- eller njurfunktion

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

Pediatrisk population

Baserat på poolade data från kliniska studier hos vuxna utvecklades en farmakokinetisk-farmakodynamisk (PK/PD) populationsmodell som beskrev interaktionen mellan kaplacizumab och von Willebrandfaktor-antigen (vWF:Ag) hos olika vuxna populationer efter intravenös och subkutan administration av kaplacizumab vid olika dosnivåer. För barn, i åldern två till 18 år, utfördes simuleringar baserat på denna PK/PD modell som förutspådde att exponering och undertryckande av vWF:Ag förväntas vara likt dem hos

vuxna när 10 mg/dag används hos barn med kroppsvikt ≥ 40 kg, och när 5 mg/dag används hos barn med kroppsvikt ≤ 40 kg.

Prekliniska uppgifter

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

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

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

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 10 mg kaplacizumab*.

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

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

Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Sackaros

Vattenfri citronsyra (E 330)

Trinatriumcitratdihydrat (E 331)

Polysorbat 80

Vätska

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får Cablivi inte blandas med andra läkemedel.

Miljöpåverkan

Kaplacizumab

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessments for pharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/4447/00), vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates, lipids, vaccines and herbal medicinal products are exempted because they are unlikely to result in significant risk to the environment.

Even though biomolecules are exempted from environmental risk classification it should be remembered that these molecules may be biologically active.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Obruten injektionsflaska

5 år.

Beredd lösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har demonstrerats för 4 timmar vid 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart, såvida inte beredningsmetoden utesluter risk för kontamination med mikroorganismer.

Om produkten inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

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

Särskilda anvisningar för destruktion

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

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

Överför hela volymen av den beredda lösningen tillbaka till glassprutan och administrera omedelbart hela volymen i sprutan.

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

Egenskaper hos läkemedelsformen

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Vitt, frystorkat pulver.

Klar, färglös vätska.

Förpackningsinformation

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 10 mg (vitt, frystorkat pulver. Klar, färglös vätska)

1 styck inj.-fl. + förfylld spruta (fri prissättning), EF