

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cablivi 10 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο κόνεως περιέχει 10 mg caplacizumab*.

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα διαλύτη περιέχει 1 ml ύδατος για ενέσιμα.

* Το caplacizumab είναι ανθρωποποιημένο δισθενές νανόσωμα που παράγεται σε *Escherichia coli* με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

Λευκή λυοφιλοποιημένη κόνις.

Ο διαλύτης είναι ένα διαυγές, άχρωμο υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Cablivi ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων και εφήβων ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 kg που εμφανίζουν επεισόδιο επίκτητης θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας (aTTP) σε συνδυασμό με πλασμαφαίρεση και ανοσοκαταστολή.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Cablivi πρέπει να ξεκινά και εποπτεύεται από ιατρούς με εμπειρία στη διαχείριση ασθενών με θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες.

Δοσολογία

Πρώτη δόση

Ενδοφλέβια ένεση 10 mg caplacizumab πριν από την πλασμαφαίρεση.

Μεταγενέστερες δόσεις

Καθημερινή υποδόρια χορήγηση 10 mg caplacizumab μετά την ολοκλήρωση κάθε πλασμαφαίρεσης για τη διάρκεια της ημερήσιας θεραπείας πλασμαφαίρεση, ακολουθούμενη από καθημερινή υποδόρια ένεση 10 mg caplacizumab για 30 ημέρες μετά τη διακοπή της ημερήσιας θεραπείας πλασμαφαίρεσης.

Εάν στο τέλος αυτής της περιόδου υπάρχουν ενδείξεις εμμένουσας ανοσολογικής νόσου, συνιστάται η βελτιστοποίηση του σχήματος ανοσοκαταστολής και η συνέχιση της καθημερινής υποδόριας χορήγησης 10 mg caplacizumab έως ότου επιλυθούν τα σημεία της υποκείμενης ανοσολογικής νόσου (π.χ. παρατεταμένη ομαλοποίηση του επιπέδου δραστηριότητας ADAMTS13).

Στο πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης, το caplacizumab χορηγήθηκε καθημερινά μέχρι και 71 συνεχόμενες ημέρες. Υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για επαναληπτική θεραπεία με caplacizumab (βλ. παράγραφο 5.1).

Απώλεια δόσης

Εάν χάσετε μία δόση Cablivi, μπορεί να χορηγηθεί εντός 12 ωρών. Εάν περισσότερες από 12 ώρες έχουν περάσει από τη στιγμή που έπρεπε να χορηγηθεί η δόση, η δόση που έχει παραλειφθεί ΔΕΝ πρέπει να χορηγηθεί και η επόμενη δόση θα πρέπει να χορηγηθεί σύμφωνα με το συνηθισμένο δοσολογικό σχήμα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Βλ. παράγραφο 4.4 για ειδικές προειδοποιήσεις σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι

Παρόλο που η εμπειρία με τη χρήση του carlacizumab στους ηλικιωμένους είναι περιορισμένη, δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι απαιτείται προσαρμογή της δόσης ή ειδικές προφυλάξεις για ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του carlacizumab σε παιδιατρικό πληθυσμό δεν έχουν τεκμηριωθεί σε κλινικές μελέτες. Η δοσολογία του Cablivi σε εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 kg είναι ίδια με εκείνη των ενηλίκων (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις σχετικά με τη δοσολογία του Cablivi για παιδιατρικούς ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 40 kg.

Τρόπος χορήγησης

Η πρώτη δόση του Cablivi πρέπει να χορηγηθεί ως ενδοφλέβια ένεση. Οι επόμενες δόσεις πρέπει να χορηγούνται μέσω υποδόριας ένεσης στην κοιλιακή χώρα.

Οι ενέσεις στην περιοχή γύρω από τον ομφαλό πρέπει να αποφεύγονται και να μην χορηγούνται διαδοχικές ενέσεις στο ίδιο κοιλιακό τεταρτημόριο.

Οι ασθενείς ή οι φροντιστές μπορούν να χορηγούν το φαρμακευτικό προϊόν έπειτα από κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική της υποδόριας ένεσης.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του Cablivi πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Αιμορραγία

Το Cablivi αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Περιπτώσεις μείζονος αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένης της απειλητικής για τη ζωή και της θανατηφόρας αιμορραγίας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν carlacizumab, κυρίως σε αυτούς που χρησιμοποιούν ταυτόχρονα αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες ή αντιπηκτικά. Το Carlacizumab θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με υποκείμενες παθήσεις που μπορεί να τους προδιαθέσουν σε υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας.

Σε περίπτωση κλινικά σημαντικής αιμορραγίας, η θεραπεία με Cablivi θα πρέπει να διακόπτεται. Εάν απαιτείται, θα μπορούσε να εξεταστεί η χρήση συμπυκνωμένου παράγοντα von Willebrand για τη διόρθωση της αιμόστασης. Το Cablivi θα πρέπει να επαναχορηγηθεί μόνο με τη συμβουλή ιατρού έμπειρου στη διαχείριση θρομβωτικών μικροαγγειοπαθειών. Εάν επανεκκινήσετε το Cablivi, παρακολουθήστε προσεκτικά για σημεία αιμορραγίας.

Σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης από του στόματος αντιπηκτικών, αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων, θρομβολυτικών παραγόντων ή ηπαρίνης

Ο κίνδυνος αιμορραγίας αυξάνεται με την ταυτόχρονη χρήση του Cablivi με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση και την πήξη. Η έναρξη ή η συνέχιση της θεραπείας με από του στόματος αντιπηκτικά (π.χ. ανταγωνιστές βιταμίνης Κ ή άμεσης δράσης από του στόματος αντιπηκτικά [DOAC] όπως αναστολείς θρομβίνης ή αναστολείς του παράγοντα Χα), αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, θρομβολυτικούς παράγοντες όπως ουροκινάση, ενεργοποιητής ιστικού πλασμινογόνου (t-PA) (π.χ. αλτεπλάση) ή ηπαρίνη απαιτεί προσεκτική εξέταση και στενή κλινική παρακολούθηση.

Σε ασθενείς με διαταραχές της πήξης του αίματος

Λόγω του ενδεχόμενου αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, η χρήση του Cablivi σε ασθενείς με υποκείμενες διαταραχές της πήξης του αίματος (π.χ. αιμοφιλία, άλλες ανεπάρκειες παράγοντα πήξης) πρέπει να συνοδεύεται από στενή κλινική παρακολούθηση.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση

Εάν ένας ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, επεμβατική οδοντιατρική επέμβαση ή άλλες επεμβατικές παρεμβάσεις, ο ασθενής πρέπει να συμβουλευτεί να ενημερώσει τον ιατρό ή τον οδοντίατρο ότι χρησιμοποιεί carlacizumab και συνιστάται η διακοπή της θεραπείας για τουλάχιστον 7 ημέρες πριν από την προγραμματισμένη επέμβαση. Ο ασθενής πρέπει επίσης να ενημερώσει τον ιατρό που επιβλέπει τη θεραπεία με carlacizumab σχετικά με την προγραμματισμένη διαδικασία. Μετά την εξάλειψη του κινδύνου χειρουργικής αιμορραγίας και την επανέναρξη του carlacizumab, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για σημεία αιμορραγίας.

Εάν απαιτείται επείγουσα χειρουργική επέμβαση, συστήνεται η χρήση συμπυκνωμένου παράγοντα von Willebrand για τη διόρθωση της αιμόστασης.

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχει διεξαχθεί επίσημη μελέτη με carlacizumab σε ασθενείς με σοβαρή οξεία ή χρόνια ηπατική δυσλειτουργία και δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χρήση του carlacizumab σε αυτούς τους πληθυσμούς. Η χρήση του Cablivi σε αυτόν τον πληθυσμό απαιτεί αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου και στενή κλινική παρακολούθηση.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης που να αξιολογούν τη χρήση του carlacizumab με από του στόματος αντιπηκτικά (π.χ. ανταγωνιστές βιταμίνης Κ, άμεσης δράσης από του στόματος

αντιπηκτικά [DOAC] όπως αναστολείς θρομβίνης ή αναστολείς παράγοντα Χα), αντιαμοπεταλιακούς παράγοντες, θρομβολυτικούς παράγοντες όπως ουροκινάση, tPA (π.χ. αλτεπλάση) ή ηπαρίνη (βλ. παράγραφο 4.4 Σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης από του στόματος αντιπηκτικών, αντιαμοπεταλιακών παραγόντων, θρομβολυτικών παραγόντων ή ηπαρίνης).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του caplacizumab σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ινδικά χοιρίδια δεν κατέδειξαν καμία επίδραση του caplacizumab στις μητέρες ή τα έμβρυα (βλ. παράγραφο 5.3).

Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του Cablivi κατά την κύηση.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του caplacizumab σε θηλάζουσες γυναίκες. Δεν είναι γνωστό αν το caplacizumab εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί τυχόν κίνδυνος για το παιδί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν είναι γνωστές οι επιδράσεις του caplacizumab στη γονιμότητα στους ανθρώπους. Σε τοξικολογικές μελέτες σε ζώα, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση του caplacizumab στις παραμέτρους γονιμότητας σε αρσενικά και θηλυκά (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Cablivi δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στις κλινικές μελέτες TITAN και HERCULES ήταν η επίσταξη, η κεφαλαλγία και η αιμορραγία των ούλων. Η πιο συχνή σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η επίσταξη.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος MedDRA και τη συχνότητα. Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων αντιδράσεων ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1\ 000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10\ 000$ έως $< 1/1\ 000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10\ 000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1 . Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών στις μελέτες TITAN και HERCULES

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Εγκεφαλικό έμφρακτο
Οφθαλμικές διαταραχές		Οφθαλμική αιμορραγία*
Αγγειακές διαταραχές		Αιμάτωμα*
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Επίσταξη*	Δύσπνοια, Αιμόπτυση*
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Αιμορραγία από τα σύλα*	Αιματέμεση*, αιματοχεσία, μέλαινα κένωση*, αιμορραγία ανώτερου γαστρεντερικού*, αιμορροϊδική αιμορραγία*, αιμορραγία από το ορθό*, αιμάτωμα κοιλιακού τοιχώματος*
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνίδωση	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Αιματουρία*
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Μηνορραγία*, κολπική αιμορραγία*
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία, Κόπωση	Αιμορραγία στο σημείο της ένεσης*, κνησμός στο σημείο της ένεσης, ερύθημα στο σημείο της ένεσης, αντίδραση στο σημείο της ένεσης
Τραυματισμός, δηλητηριάσεις και επιπλοκές επεμβατικών πράξεων		Υποαρχονοειδής αιμορραγία*

*Αιμορραγικά συμβάντα: βλ. παρακάτω

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιμορραγία

Σε κλινικές μελέτες, αιμορραγικά συμβάντα εμφανίστηκαν σε διαφορετικά συστήματα του σώματος, ανεξάρτητα από τη διάρκεια της θεραπείας. Μετά την κυκλοφορία, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μείζονος αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένης απειλητικής για τη ζωή και θανατηφόρου αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν carlacizumab, κυρίως σε αυτούς που χρησιμοποιούν ταυτόχρονα αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες ή αντιπηκτικά. Σε περίπτωση κλινικά σημαντικής αιμορραγίας, εξετάστε τις ενέργειες που περιγράφονται στις παραγράφους 4.4 και 4.9.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, βάσει της φαρμακολογικής δράσης του carlacizumab, υπάρχει το ενδεχόμενο αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας. Συνιστάται στενή παρακολούθηση για σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας. (βλ. παράγραφο 4.4).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι αντιθρομβωτικοί παράγοντες, Κωδικός ATC: **B01AX07**.

Μηχανισμός δράσης

Το carlacizumab είναι ένα ανθρωποποιημένο δισθενές νανόσωμα που αποτελείται από δύο πανομοιότυπα ανθρωποποιημένα δομικά στοιχεία (PMP12A2hum1), γενετικά συνδεδεμένα με έναν συνδέτη τριών αλανινών, που στοχεύουν στην περιοχή A1 του παράγοντα von Willebrand και αναστέλλουν την αλληλεπίδραση μεταξύ του παράγοντα von Willebrand και των αιμοπεταλίων. Ως εκ τούτου, το carlacizumab παρεμποδίζει την εξαιρετικά μεγάλη συγκόλληση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από τον παράγοντα von Willebrand, η οποία είναι χαρακτηριστική της aTTP. Επίσης, επηρεάζει τη διάθεση του παράγοντα von Willebrand, οδηγώντας σε παροδικές μειώσεις των συνολικών επιπέδων αντιγόνου παράγοντα von Willebrand και στην ταυτόχρονη μείωση των επιπέδων του παράγοντα VIII:C στη διάρκεια της θεραπείας.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Αναστολή στόχου

Η φαρμακολογική δράση του carlacizumab στην αναστολή του στόχου αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας δύο βιοδείκτες για την ενεργότητα του παράγοντα von Willebrand, τη συσσώρευση αιμοπεταλίων που προκαλείται από ριστοκετίνη (RIPA) και τον συμπαράγοντα ριστοκετίνης (RICO). Η πλήρης αναστολή της συσσώματωσης αιμοπεταλίων με τη μεσολάβηση του παράγοντα von Willebrand από το carlacizumab υποδεικνύεται από την πτώση των επιπέδων RIPA και RICO κάτω από 10% και 20% αντίστοιχα. Όλες οι κλινικές μελέτες με το carlacizumab κατέδειξαν ταχεία μείωση των επιπέδων RIPA ή/και RICO μετά την έναρξη της θεραπείας, με ανάκτηση στα αρχικά επίπεδα εντός 7 ημερών από τη διακοπή. Η υποδόρια δόση των 10 mg σε ασθενείς με aTTP προκάλεσε πλήρη αναστολή της συσσώματωσης αιμοπεταλίων με τη μεσολάβηση του παράγοντα von Willebrand, όπως αποδεικνύεται από επίπεδα RICO < 20% σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Διάθεση στόχου

Η φαρμακολογική επίδραση του carlacizumab στη διάθεση στόχου μετρήθηκε χρησιμοποιώντας το αντιγόνο του παράγοντα von Willebrand και την ενεργοποίηση πήξης του παράγοντα VIII (παράγοντας VIII: C) ως βιοδείκτες. Έπειτα από επανειλημμένη χορήγηση carlacizumab, σε κλινικές μελέτες παρατηρήθηκε μείωση 30-50% στα επίπεδα του αντιγόνου του παράγοντα von Willebrand, φθάνοντας σε ένα μέγιστο εντός 1-2 ημερών από τη θεραπεία. Καθώς ο παράγοντας von Willebrand δρα ως φορέας για τον παράγοντα VIII, τα μειωμένα επίπεδα του αντιγόνου παράγοντα von Willebrand είχαν ως αποτέλεσμα μια παρόμοια μείωση των επιπέδων του παράγοντα VIII: C. Τα μειωμένα επίπεδα αντιγόνου παράγοντα von Willebrand και FVIII:C ήταν παροδικά και επανήλθαν στις αρχικές τιμές μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του carlacizumab σε ενήλικες που εμφάνισαν επεισόδιο aTTP διαπιστώθηκαν σε 3 τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες: Μελέτη Φάσης III ALX0681-C301 «HERCULES», Μελέτη Φάσης III ALX0681-C302 «Post-HERCULES» και μελέτη Φάσης II ALX-0681-2.1/10 «TITAN».

Αποτελεσματικότητα

Μελέτη ALX0681-C301 (HERCULES)

Σε αυτήν τη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, ασθενείς με επεισόδιο aTTP τυχαιοποιήθηκαν 1:1 σε λήψη είτε carlacizumab είτε εικονικού φαρμάκου, επιπλέον της ημερήσιας πλασμαφαίρεσης και της ανοσοκαταστολής. Οι ασθενείς έλαβαν μία εφάπαξ ενδοφλέβια ένεση bolus 10 mg carlacizumab ή εικονικού φαρμάκου πριν από την πρώτη πλασμαφαίρεση στη μελέτη. Αυτό ακολούθηθηκε από ημερήσιες υποδόριες ενέσεις 10 mg carlacizumab ή εικονικού φαρμάκου μετά την ολοκλήρωση κάθε θεραπείας πλασμαφαίρεσης για τη διάρκεια της ημερήσιας περιόδου πλασμαφαίρεσης αλλά και για 30 ημέρες μετά. Εάν στο τέλος αυτής της περιόδου θεραπείας υπήρχαν ενδείξεις για εμμένουσα υποκείμενη νόσο (ενδεικτική επικείμενου κινδύνου υποτροπής), η θεραπεία θα μπορούσε να παραταθεί εβδομαδιαίως για μέγιστο διάστημα 4 εβδομάδων, μαζί με τη βελτιστοποίηση της ανοσοκαταστολής. Σε περίπτωση επανεμφάνισης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φάρμακο μελέτης, οι ασθενείς μεταφέρονταν σε carlacizumab ανοικτής επισήμανσης. Ελάμβαναν ξανά θεραπεία για τη διάρκεια της ημερήσιας πλασμαφαίρεσης και για 30 ημέρες μετά. Εάν στο τέλος αυτής της περιόδου θεραπείας υπήρχε ένδειξη για συνεχιζόμενη υποκείμενη νόσο, η ανοικτής επισήμανσης θεραπεία θα μπορούσε να παραταθεί εβδομαδιαίως για μέγιστο διάστημα 4 εβδομάδων, μαζί με τη βελτιστοποίηση της ανοσοκαταστολής. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 1 μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Σε περίπτωση επανεμφάνισης στη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης (δηλαδή μετά τη διακοπή της θεραπείας με το φάρμακο της μελέτης), δεν υπήρξε εκ νέου έναρξη της μελέτης φαρμάκου και η υποτροπή αντιμετωπίστηκε σύμφωνα με το πρότυπο περίθαλψης.

Σε αυτήν τη μελέτη, τυχαιοποιήθηκαν 145 ασθενείς που εμφάνισαν επεισόδιο aTTP (72 σε carlacizumab και 73 σε εικονικό φάρμακο). Η ηλικία των ασθενών κυμαινόταν μεταξύ 18 και 79 ετών, με μέσο όρο τα 46 έτη. Οι μισοί ασθενείς είχαν εμφανίσει το πρώτο τους επεισόδιο aTTP. Τα αρχικά χαρακτηριστικά της νόσου ήταν συνήθη για το aTTP.

Η διάμεση διάρκεια θεραπείας με carlacizumab στη διπλά τυφλή περίοδο ήταν 35 ημέρες.

Η θεραπεία με carlacizumab κατέληξε σε στατιστικά σημαντική μείωση του χρόνου απόκρισης του αριθμού των αιμοπεταλίων ($p < 0,01$). Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με carlacizumab είχαν 1,55 φορές περισσότερες πιθανότητες να πετύχουν απόκριση αριθμού των αιμοπεταλίων σε οποιοδήποτε δεδομένο χρονικό σημείο, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Η θεραπεία με carlacizumab οδήγησε σε μείωση κατά 74% του σύνθετου τελικού σημείου του ποσοστού των ασθενών από θάνατο σχετιζόμενο με την aTTP (0/72, εικονικό φάρμακο 3/73), έξαρση της aTTP (3/72, εικονικό φάρμακο 28/73) ή τουλάχιστον ένα σημαντικό θρομβοεμβολικό επεισόδιο στη διάρκεια της θεραπείας με το φάρμακο της μελέτης (6/72, εικονικό φάρμακο 6/73) ($p < 0,0001$). Δεν υπήρξαν θάνατοι στην ομάδα του carlacizumab και υπήρξαν 3 θάνατοι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου στη διάρκεια της περιόδου θεραπείας με το φάρμακο της μελέτης.

Η αναλογία των ασθενών με υποτροπή της aTTP (παροξυσμός ή υποτροπή) στη συνολική περίοδο της μελέτης (συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των 28 ημερών μετά τη διακοπή της θεραπείας με το φάρμακο της μελέτης) ήταν κατά 67% χαμηλότερη στην ομάδα του carlacizumab (9/72, υποτροπή: 6/72) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (28/73, υποτροπή 0/73) ($p < 0,001$).

Κανένας από τους ασθενείς που έλαβαν carplacizumab (0/72) δεν ήταν ανθεκτικός στη θεραπεία (που ορίζεται ως απουσία διπλασιασμού του αριθμού αιμοπεταλίων έπειτα από 4 ημέρες της συνήθους θεραπείας και αυξημένη LDH) σε σύγκριση με τρεις ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (3/73).

Η θεραπεία με carplacizumab μείωσε το μέσο αριθμό των ημερών πλασμαφαίρεσης, τον όγκο του πλάσματος που χρησιμοποιήθηκε, το μέσο διάστημα παραμονής σε μονάδα εντατικής θεραπείας και το μέσο χρόνο νοσηλείας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το φάρμακο της μελέτης.

Πίνακας 2. Σύνοψη του αριθμού ημερών πλασμαφαίρεσης (PE), του συνολικού όγκου πλάσματος που χρησιμοποιήθηκε, του αριθμού ημερών στο νοσοκομείο και στη ΜΕΘ στον πληθυσμό ITT

		Εικονικό φάρμακο	Caplacizumab
Αριθμός ημερών πλασμαφαίρεσης (days)	N Μέση (SE)	73 9,4 (0,81)	71 5,8 (0,51)
Συνολικός όγκος του πλάσματος που χρησιμοποιήθηκε (litre)	N Μέση (SE)	73 35,93 (4,17)	71 21,33 (1,62)
Διάρκεια νοσηλείας (days)	N Μέση (SE)	73 14,4 (1,22)	71 9,9 (0,70)
Αριθμός ημερών στη ΜΕΘ	N Μέση (SE)	27 9,7 (2,12)	28 3,4 (0,40)

N: αριθμός ασθενών που αξιολογήθηκαν; SE: Τυπικό σφάλμα; ΜΕΘ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

Μελέτη ALX0681-C302 (Post-HERCULES)

Η μελέτη Post-HERCULES ήταν μια μελέτη παρακολούθησης Φάσης III, 36 μηνών από την HERCULES (μητρική μελέτη) για την αξιολόγηση των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων καθώς και της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της επαναλαμβανόμενης χρήσης του carplacizumab σε ασθενείς που παρουσίασαν υποτροπή της aTTP. Συνολικά, 104 από τους 108 ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μητρική μελέτη (75 που έλαβαν carplacizumab στην HERCULES, από τους οποίους 49 δεν είχαν υποτροπές aTTP πριν από την εγγραφή τους στην Post-HERCULES και 29 που είχαν λάβει μόνο τυπική φροντίδα (SoC) στην HERCULES) εισήλθαν στη μελέτη Post-HERCULES στην οποία οι ασθενείς έκαναν επισκέψεις δύο φορές το χρόνο. Οι ασθενείς μπορούσαν να λάβουν carplacizumab ανοικτής επισήμανσης (OL) για τη θεραπεία μιας υποτροπής aTTP μαζί με SoC.

Συνολικά, 19 ασθενείς είχαν τουλάχιστον 1 υποτροπή της aTTP και έξι ασθενείς είχαν 2η υποτροπή. Για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με carplacizumab για υποτροπή, όλα τα συμβάματα της aTTP από το πρώτο επεισόδιο υποτροπής επιλύθηκαν ή υποχωρούσαν στο τέλος της μελέτης.

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας της επαναληπτικής θεραπείας με carplacizumab ήταν συνεπές με αυτό που παρατηρήθηκε σε άλλες κλινικές μελέτες της aTTP.

Ανοσογονικότητα

Σε κλινικές μελέτες, μέχρι 11% των ασθενών εμφάνισαν επαγόμενα από τη θεραπεία αντισώματα κατά του φαρμάκου (ADA). Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στην κλινική αποτελεσματικότητα και δεν αναβρέθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες να σχετίζονται με αυτές τις αντιδράσεις ADA.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση και παράγραφο 5.2 για τα αποτελέσματα των μελετών μοντελοποίησης και προσομοίωσης για παιδιατρικούς ασθενείς. Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του caplacizumab έχει διερευνηθεί σε υγιή άτομα έπειτα από εφάπαξ ενδοφλέβιες χορηγήσεις και έπειτα από μεμονωμένες και επαναλαμβανόμενες υποδόριες ενέσεις. Η φαρμακοκινητική σε ασθενείς με aTTP διερευνήθηκε έπειτα από μεμονωμένες ενδοφλέβιες και επαναλαμβανόμενες υποδόριες ενέσεις.

Η φαρμακοκινητική του caplacizumab εμφανίζεται ως μη ανάλογη προς τη δόση, καθώς χαρακτηρίζεται από τη διαμεσολαβούμενη από τον στόχο διάθεση. Σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν 10 mg caplacizumab υποδόρια μία φορά την ημέρα, η μέγιστη συγκέντρωση παρατηρήθηκε σε 6-7 ώρες μετά τη δόση και η σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε μετά την πρώτη χορήγηση, με ελάχιστη συσσώρευση.

Απορρόφηση

Μετά την υποδόρια χορήγηση, το caplacizumab απορροφάται ταχέως και σχεδόν πλήρως (εκτιμώμενο $F > 0,901$) στη συστηματική κυκλοφορία.

Κατανομή

Μετά την απορρόφηση, το caplacizumab συνδέεται με τον στόχο και διανέμεται σε αιματοβριθή όργανα. Σε ασθενείς με aTTP ο κεντρικός όγκος κατανομής εκτιμήθηκε στα 6,33 L.

Βιομετασχηματισμός/Αποβολή

Η φαρμακοκινητική του caplacizumab εξαρτάται από την έκφραση του παράγοντα στόχου von Willebrand. Υψηλότερα επίπεδα αντιγόνου παράγοντα von Willebrand, όπως στους ασθενείς με aTTP, αυξάνουν το κλάσμα του συμπλόκου φαρμάκου-στόχου που διατηρείται στην κυκλοφορία. Ο χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) του caplacizumab είναι, συνεπώς, εξαρτώμενος από τη συγκέντρωση και τον στόχο. Το δεσμευμένο στο στόχο caplacizumab θεωρείται ότι καταβολίζεται στο ήπαρ, ενώ η κάθαρση του μη δεσμευμένου caplacizumab θεωρείται ότι λαμβάνει χώρα στους νεφρούς.

Χαρακτηριστικά σε συγκεκριμένες ομάδες

Η φαρμακοκινητική του caplacizumab προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε συγκεντρωτικά φαρμακοκινητικά δεδομένα. Το σωματικό βάρος συμπεριελήφθη αλλομετρικά στο μοντέλο. Διερευνήθηκαν οι διαφορές στους διάφορους υποπληθυσμούς. Στους πληθυσμούς που μελετήθηκαν, το φύλο, η ηλικία, η ομάδα αίματος και η φυλή δεν επηρέασαν τη φαρμακοκινητική του caplacizumab.

Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχει διεξαχθεί επίσημη μελέτη σχετικά με την επίδραση της ηπατικής ή νεφρικής δυσλειτουργία στη φαρμακοκινητική του caplacizumab. Στο μοντέλο ΦΚ/ΦΔ του πληθυσμού, η νεφρική λειτουργία (CRCL) είχε στατιστικά σημαντική επίδραση που οδήγησε σε περιορισμένη αύξηση στην προβλεπόμενη έκθεση (AUC_{ss}), σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Στις κλινικές μελέτες ασθενών με TTP, οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν παρουσίασαν επιπρόσθετο κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Με βάση δεδομένα που συγκεντρώθηκαν από κλινικές μελέτες σε ενήλικες, αναπτύχθηκε ένα μοντέλο φαρμακοκινητικής-φαρμακοδυναμικής (ΦΚ/ΦΔ) του πληθυσμού, που περιέγραφε την αλληλεπίδραση μεταξύ του caplacizumab και του αντιγόνου του παράγοντα von Willebrand (vWF:Ag), σε διαφορετικούς πληθυσμούς ενηλίκων μετά από ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση του caplacizumab σε διάφορα επίπεδα δόσεων. Για παιδιά ηλικίας 2 ετών έως κάτω των 18 ετών, πραγματοποιήθηκαν προσομοιώσεις με βάση αυτό το μοντέλο ΦΚ/ΦΔ που προέβλεψαν ότι η έκθεση και η καταστολή του vWF:Ag αναμένεται να είναι παρόμοιες με εκείνες στους ενήλικες όταν χρησιμοποιούνται

10 mg/ημέρα σε παιδιά με σωματικό βάρος ≥ 40 kg και όταν χρησιμοποιούνται 5 mg/ημέρα σε παιδιά με σωματικό βάρος < 40 kg.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σύμφωνα με τον τρόπο δράσης του, οι τοξικολογικές μελέτες για το caplacizumab έχουν καταδείξει αυξημένη τάση αιμορραγίας σε ινδικά χοιρίδια (αιμορραγικός υποδόριος ιστός στα σημεία ένεσης) και πιθήκους cynomolgus (αιμορραγικός υποδόριος ιστός στα σημεία ένεσης, ρινορραγία, υπερβολική αιμορραγία εμμήνου ρύσης, αιμάτωμα σε σημεία χειρισμού των ζώων ή στη διάρκεια πειραματικών διαδικασιών, παρατεταμένη αιμορραγία στα σημεία της ένεσης). Επιπλέον, παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες με τη φαρμακολογία μειώσεις του αντιγόνου του παράγοντα von Willebrand και συνεπώς του παράγοντα VIII:C, σε πιθήκους cynomolgus και, σε μικρότερο βαθμό για τον παράγοντα VIII:C, σε ινδικά χοιρίδια.

Διεξήχθη μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης σε ινδικά χοιρίδια, χωρίς αναφορές για τοξικότητα. Μια επακόλουθη τοξικοκινητική μελέτη σε ινδικά χοιρίδια σε κατάσταση κήσης αξιολόγησε την έκθεση του caplacizumab σε μητέρες και έμβρυα. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν έκθεση σε caplacizumab στις μητέρες και, σε πολύ μικρότερο βαθμό, στα έμβρυα, χωρίς αναφορές στην ανάπτυξη του εμβρύου. Η έκθεση του εμβρύου στο caplacizumab σε πρωτεύοντα θηλαστικά και στον άνθρωπο παραμένει αβέβαιη, καθώς οι πρωτεΐνες που στερούνται τμήματος Fc δεν πιστεύεται ότι περνούν ελεύθερα τον πλακουντιακό φραγμό.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την εκτίμηση της μεταλλαξιόγону δυναμικής του caplacizumab, διότι τέτοιες δοκιμές δεν είναι σχετικές με τους βιολογικούς παράγοντες. Με βάση την αξιολόγηση κινδύνου καρκινογένεσης, δεν κρίθηκε απαραίτητη η διεξαγωγή ειδικών μελετών.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες σε ζώα που να εκτιμούν τις επιδράσεις του caplacizumab στη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών. Σε δοκιμές τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε πιθήκους cynomolgus, δεν παρατηρήθηκε επίδραση του caplacizumab στις παραμέτρους γονιμότητας στα αρσενικά (μέγεθος όρχεων, λειτουργία σπέρματος, ιστοπαθολογική ανάλυση όρχεων και επιδιδυμίδας) και στα θηλυκά (ιστοπαθολογική ανάλυση των αναπαραγωγικών οργάνων, περιοδική κυτταρολογία κόλλου).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κόνις

Σακχαρόζη
Κιτρικό οξύ άνυδρο (E 330)
Διένυδρο κιτρικό τρινάτριο (E 331)
Πολυσορβικό 80

Διαλύτης

Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το Cablivi δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

5 χρόνια.

Ανασυσταθέν διάλυμα

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 4 ώρες σε θερμοκρασία 25°C. Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η μέθοδος ανασύστασης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής μόλυνσης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες αποθήκευσης κατά τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Το Cablivi μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία που δεν υπερβαίνει τους 25°C για μία μόνο περίοδο έως 2 μήνες, αλλά όχι πέραν της ημερομηνίας λήξης. Μην επιστρέψετε το Cablivi σε φύλαξη με ψύξη, έπειτα από φύλαξη σε θερμοκρασία δωματίου.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κόνις

Φιαλίδιο (γυάλινο τύπου I) με πώμα (βουτυλικό καουτσούκ), σφράγιση (αλουμίνιο) και καπάκι (πολυπροπυλένιο), που περιέχει 10 mg caplacizumab.

Διαλύτης

Προγεμισμένη σύριγγα (γυάλινο φυσίγγιο τύπου I κλεισμένο με ελαστικό πώμα βρωμοβουτυλίου) με 1 ml ύδατος για ενέσιμα.

Μέγεθος συσκευασίας

- Μονή συσκευασία που περιέχει 1 φιαλίδιο με κόνι, 1 προγεμισμένη σύριγγα με διαλύτη, 1 προσαρμογέα φιαλιδίου, 1 υποδερμική βελόνα (30 gauge) και 2 επιθέματα εμποτισμένα με οινόπνευμα.
- Πολυσυσκευασία που περιέχει 7 μονές συσκευασίες.
- Συσκευασία πολλαπλών δόσεων που περιέχει 7 φιαλίδια με κόνι, 7 προγεμισμένες σύριγγες με διαλύτη, 7 προσαρμογείς φιαλιδίου, 7 υποδερμικές βελόνες (30 gauge) και 14 επιθέματα εμποτισμένα με οινόπνευμα.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Για ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση, προβείτε σε ανασύσταση της κόνεως που περιέχεται στο φιαλίδιο χρησιμοποιώντας τον προσαρμογέα φιαλιδίου και όλο τον διαλύτη στην προγεμισμένη σύριγγα. Ο διαλύτης θα πρέπει να προστίθεται με αργό ρυθμό και να αναμιγνύεται κουνώντας το φιαλίδιο απαλά για να αποφευχθεί ο αφρισμός του διαλύματος. Αφήστε το φιαλίδιο με τη συνδεδεμένη σύριγγα να παραμείνει σε μια επιφάνεια για 5 λεπτά, σε θερμοκρασία δωματίου.

Το ανασυσταθέν διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο ή ελαφρώς κιτρινωπό. Πρέπει να επιθεωρηθεί οπτικά για σωματίδια. Μην χρησιμοποιήσετε διάλυμα που περιέχει σωματίδια.

Μεταφέρετε ολόκληρο τον όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος πίσω στη γυάλινη σύριγγα και χορηγήστε αμέσως ολόκληρο τον όγκο της σύριγγας (βλ. παράγραφο 6.3).

Το Cablivi προορίζεται μόνο για μία χρήση. Κάθε αχρησιμοποιητό φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 31 Αυγούστου 2018
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Richter-Helm BioLogics GmbH & Co. KG

Dengelsberg

24796 Bovenau

Γερμανία

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Ablynx NV

Technologiepark 21

9052 Zwijnaarde

Βέλγιο

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Cablivi σε κάθε κράτος μέλος, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με την Εθνική Αρμόδια Αρχή για το περιεχόμενο και τη μορφή της κάρτας προειδοποίησης ασθενούς, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των μέσων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων θεμάτων.

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου διατίθεται το Cablivi, όλοι οι ασθενείς/φροντιστές που αναμένεται να χρησιμοποιήσουν το Cablivi διαθέτουν την ακόλουθη κάρτα προειδοποίησης ασθενούς η οποία θα περιέχει το ακόλουθο βασικό μήνυμα:

- να μετριάσει τον κίνδυνο σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων, ιδιαίτερα σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης (π.χ. ατύχημα), για να ενημερώσει τους γιατρούς σχετικά με το φαρμακευτικό αποκλεισμό του παράγοντα von Willebrand.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cablivi 10 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
carlacizumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο κόνεως περιέχει 10 mg carlacizumab.
Κάθε προγεμισμένη σύριγγα διαλύτη περιέχει 1 ml ύδατος για ενέσιμα.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: σακχαρόζη, άνυδρο κιτρικό οξύ, διένυδρο κιτρικό τρινάτριο, πολυσορβικό 80.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Περιεχόμενο:

- 1 φιαλίδιο με κόνι
- 1 σύριγγα με διαλύτη
- 1 αποστειρωμένος προσαρμογέας φιαλιδίου
- 1 αποστειρωμένη βελόνα
- 2 επιθέματα εμποτισμένα με οινόπνευμα

Περιεχόμενο:

- 7 φιαλίδια με κόνι
- 7 προγεμισμένες σύριγγες με διαλύτη
- 7 προσαρμογείς φιαλιδίου
- 7 υποδερμικές βελόνες
- 14 επιθέματα εμποτισμένα με οινόπνευμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για μία μόνο χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια και υποδόρια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Το Cablivi μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (που δεν υπερβαίνει τους 25°C) για μία μόνο περίοδο έως 2 μήνες.

Ημερομηνία αφαίρεσης από το ψυγείο: _____

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde, Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Cablivi

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Πολυσυσκευασία (περιλαμβάνει Blue Box)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cablivi 10 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
carlacizumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο κόνεως περιέχει 10 mg carlacizumab.
Κάθε προγεμισμένη σύριγγα διαλύτη περιέχει 1 ml ύδατος για ενέσιμα.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: σακχαρόζη, άνυδρο κιτρικό οξύ, διένυδρο κιτρικό τρινάτριο, πολυσορβικό 80.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Πολυσυσκευασία: 7 συσκευασίες του 1 κιτ μίας δόσης.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για μία μόνο χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια και υποδόρια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Το Cablivi μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (που δεν υπερβαίνει τους 25°C) για μία μόνο περίοδο έως 2 μήνες.

Ημερομηνία αφαίρεσης από το ψυγείο: _____

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1305/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Cablivi

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN

NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ
Πολυσυσκευασία (χωρίς Blue Box)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cablivi 10 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
carlacizumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο κόνεως περιέχει 10 mg carlacizumab.
Κάθε προγεμισμένη σύριγγα διαλύτη περιέχει 1 ml ύδατος για ενέσιμα.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: σακχαρόζη, άνυδρο κιτρικό οξύ, διένυδρο κιτρικό τρινάτριο, πολυσορβικό 80.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Περιεχόμενο:

- 1 φιαλίδιο με κόνι
- 1 σύριγγα με διαλύτη
- 1 αποστειρωμένος προσαρμογέας φιαλιδίου
- 1 αποστειρωμένη βελόνα
- 2 επιθέματα εμποτισμένα με οινόπνευμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια και υποδόρια χρήση.
Για μία μόνο χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Το Cablivi μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (που δεν υπερβαίνει τους 25°C) για μία μόνο περίοδο έως 2 μήνες.

Ημερομηνία αφαίρεσης από το ψυγείο: _____

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1305/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Cablivi

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ

ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Cablivi 10 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
carrlacizumab
IV και SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΣΥΡΙΓΓΑΣ ΔΙΑΛΥΤΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαλύτης για το Cablivi

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 ml ύδωρ για ενέσιμα

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Cablivi 10 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα caplacizumab

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Cablivi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Cablivi
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Cablivi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Cablivi
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Cablivi και ποια είναι η χρήση του

Το Cablivi περιέχει τη δραστική ουσία caplacizumab. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενός επεισοδίου **επίκτητης θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας** σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 kg. Πρόκειται για μια σπάνια διαταραχή πήξης αίματος στην οποία σχηματίζονται θρόμβοι σε μικρά αιμοφόρα αγγεία. Αυτοί οι θρόμβοι μπορούν να εμφράξουν αιμοφόρα αγγεία και να προκαλέσουν βλάβη στον εγκέφαλο, στην καρδιά, στους νεφρούς ή σε άλλα όργανα. Το Cablivi εμποδίζει τον σχηματισμό αυτών των θρόμβων αίματος σταματώντας τα αιμοπετάλια στο αίμα να συσσωρεύονται. Με αυτόν τον τρόπο, το Cablivi μειώνει τον κίνδυνο να εμφανιστεί ένα άλλο επεισόδιο επίκτητης θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας (aTTP) σύντομα μετά το πρώτο.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Cablivi

Μην χρησιμοποιήσετε το Cablivi

- σε περίπτωση αλλεργίας στο caplacizumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν:

- εμφανίσετε υπερβολική αιμορραγία ή παρουσιάσετε ασυνήθιστα συμπτώματα όπως πονοκέφαλο, δύσπνοια, κόπωση ή λιποθυμία, τα οποία μπορεί να υποδηλώνουν σοβαρή εσωτερική αιμορραγία. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε τη θεραπεία. Ο γιατρός θα πει πότε θα μπορέσετε να αρχίσετε ξανά τη θεραπεία σας.
- χρησιμοποιείτε φάρμακα που προλαμβάνουν ή θεραπεύουν τους θρόμβους αίματος όπως η βαρφαρίνη, η ηπαρίνη, η ριβαροξαμπάνη, η απιξαμπάνη. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πώς θα πρέπει να λάβετε θεραπεία.
- χρησιμοποιείτε αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες όπως η ασπιρίνη ή ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (για την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων αίματος). Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πώς θα πρέπει να λάβετε θεραπεία.

- έχετε αιμορραγική διαταραχή όπως η αιμορροφιλία. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πώς θα πρέπει να λάβετε θεραπεία.
- έχετε σημαντικά μειωμένη ηπατική λειτουργία. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πώς θα πρέπει να λάβετε θεραπεία.
- πρόκειται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση ή οδοντιατρική θεραπεία. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει αν μπορεί αυτή να αναβληθεί ή αν πρέπει να σταματήσετε το Cablivi πριν από τη χειρουργική σας επέμβαση ή την οδοντιατρική θεραπεία.

Παιδιά και έφηβοι

Το Cablivi δεν συνιστάται για παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών και με σωματικό βάρος χαμηλότερο των 40 kg.

Άλλα φάρμακα και Cablivi

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Επίσης, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε αντιπηκτικό φάρμακο όπως οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K, η ριβαροξαμπάνη ή η απιξαμπάνη που χορηγούνται έναντι του σχηματισμού θρόμβων αίματος ή αν χρησιμοποιείτε αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, όπως η ασπιρίνη ή η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, που προλαμβάνουν το σχηματισμό θρόμβων αίματος.

Κύηση και θηλασμός

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος ή σκοπεύετε να μείνετε έγκυος. Η χρήση του Cablivi δεν συνιστάται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλέψει εάν θα πρέπει να διακόψετε τον θηλασμό ή να μη χρησιμοποιήσετε το Cablivi, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το βρέφος και το όφελος του Cablivi για εσάς.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Cablivi δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

Το Cablivi περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Cablivi

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η θεραπεία με Cablivi ξεκινάει από γιατρό με εμπειρία σε αιματολογικές διαταραχές.

Η συνιστώμενη θεραπεία είναι

- **πρώτη δόση**
 - 1 φιαλίδιο που ενίεται σε φλέβα από επαγγελματία υγείας
 - το φάρμακο θα χορηγηθεί πριν από την έναρξη της θεραπείας πλασμαφαίρεσης.
- **επόμενες δόσεις**
 - 1 φιαλίδιο μία φορά την ημέρα ως υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα της κοιλιάς)
 - η υποδόρια ένεση θα χορηγείται έπειτα από κάθε ημερήσια πλασμαφαίρεση
 - μετά την ολοκλήρωση της ημερήσιας πλασμαφαίρεσης, η θεραπεία με Cablivi θα συνεχιστεί για τουλάχιστον 30 ημέρες με ένεση 1 φιαλιδίου μία φορά την ημέρα
 - ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να συνεχίσετε την καθημερινή θεραπεία έως ότου επιλυθούν τα υποκείμενα σημεία της νόσου σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει εάν εσείς ή ο φροντιστής σας μπορείτε να κάνετε την ένεση του Cablivi. Σε αυτήν την περίπτωση, ο γιατρός σας ή ο πάροχος υγειονομικής περίθαλψης θα εκπαιδεύσουν εσάς ή τον φροντιστή σας σχετικά με τον τρόπο χρήσης του Cablivi.

Οδηγίες χρήσης

Η πρώτη ένεση του Cablivi στη φλέβα σας πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας. Οδηγίες για τους επαγγελματίες υγείας σχετικά με το πώς να κάνουν την ένεση του Cablivi στη φλέβα σας βρίσκονται στο τέλος του φυλλαδίου.

Για κάθε ένεση, χρησιμοποιήστε μία νέα συσκευασία κιτ για να προετοιμάσετε το ενέσιμο διάλυμα. Μην προσπαθήσετε να κάνετε την ένεση του Cablivi μέχρι να εκπαιδευτείτε για το/διδαχθείτε πώς να την κάνετε από έναν επαγγελματία υγείας. Ποτέ μην χρησιμοποιείτε το κιτ για άλλη ένεση.

Βήμα 1 - Καθαρισμός

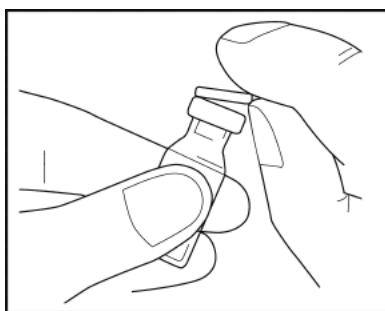
- Πλύνετε τα χέρια σας σχολαστικά με νερό και σαπούνι.
- Προετοιμάστε μια καθαρή επίπεδη επιφάνεια για την τοποθέτηση της συσκευασίας του κιτ.
- Βεβαιωθείτε ότι διαθέτετε έναν περιέκτη απόρριψης κοντά σας.

Βήμα 2 - Πριν από τη χρήση

- Βεβαιωθείτε ότι η συσκευασία του κιτ είναι πλήρης.
- **Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης στην ετικέτα.** Μην το χρησιμοποιήσετε εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει.
- Μην χρησιμοποιήσετε το κιτ εάν η συσκευασία ή τα αντικείμενα που εμπεριέχονται σε αυτήν είναι ελαττωματικά με οποιονδήποτε τρόπο.
- Τοποθετήστε όλα τα εξαρτήματα του κιτ στην καθαρή επίπεδη επιφάνεια.
- Αν το κιτ δεν φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου, αφήστε το φιαλίδιο και τη σύριγγα να φτάσουν σε θερμοκρασία δωματίου (15°C - 25°C) αφήνοντάς τα να παραμείνουν σε θερμοκρασία δωματίου για λίγα λεπτά. Μην τα θερμάνετε με οποιονδήποτε άλλο τρόπο.

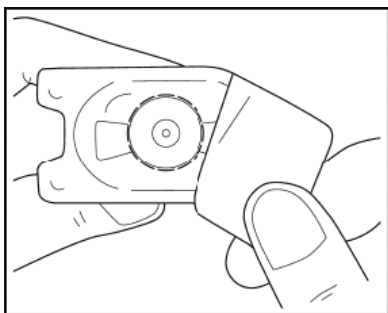
Βήμα 3 - Απολυμάνετε το ελαστικό πώμα

- Αφαιρέστε το πλαστικό αφαιρούμενο κάλυμμα από το φιαλίδιο. Μην χρησιμοποιήσετε το φιαλίδιο εάν λείπει το πράσινο πλαστικό κάλυμμα.
- Καθαρίστε το εκτεθειμένο ελαστικό πώμα χρησιμοποιώντας ένα από τα επιθέματα οινόπνευματος που παρέχονται και αφήστε το να στεγνώσει για λίγα δευτερόλεπτα.
- Μετά τον καθαρισμό, μην αγγίζετε το ελαστικό πώμα και μην το αφήνετε να αγγίξει οποιαδήποτε επιφάνεια.

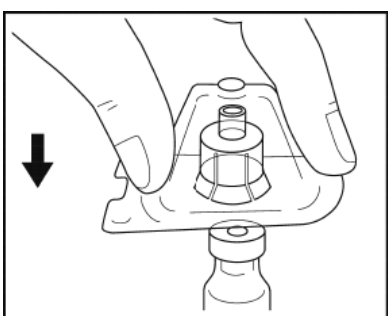


Βήμα 4 - Τοποθέτηση του προσαρμογέα

- Πάρτε τον προσαρμογέα φιαλιδίου που υπάρχει στη συσκευασία και αφαιρέστε το χάρτινο κάλυμμα. Αφήστε τον προσαρμογέα στην ανοιχτή πλαστική συσκευασία του. Μην αγγίζετε τον ίδιο τον προσαρμογέα.

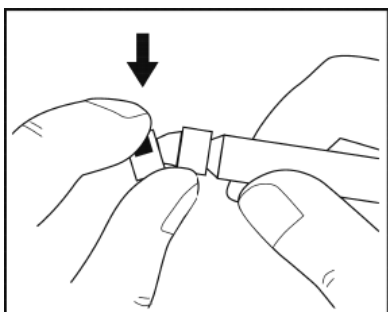


- Τοποθετήστε τον προσαρμογέα πάνω από το φιαλίδιο, ενώ διατηρείτε τον προσαρμογέα εντός της πλαστικής συσκευασίας του.
- Πιέστε σταθερά μέχρι να ασφαλίσει ο προσαρμογέας στη θέση του, με την ακίδα του προσαρμογέα να περνάει μέσα από το πώμα του φιαλιδίου. Αφήστε τον προσαρμογέα συνδεδεμένο στο φιαλίδιο, ενώ **βρίσκεται ακόμα εντός της εξωτερικής του συσκευασίας**.



Βήμα 5 - Προετοιμάστε τη σύριγγα

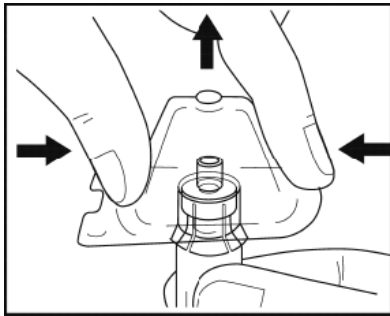
- Κρατώντας τη σύριγγα στο χέρι σας, σπάστε το λευκό κάλυμμα με το άλλο σας χέρι.
- Μην χρησιμοποιήσετε τη σύριγγα αν το λευκό κάλυμμα λείπει, είναι χαλαρό ή κατεστραμμένο.



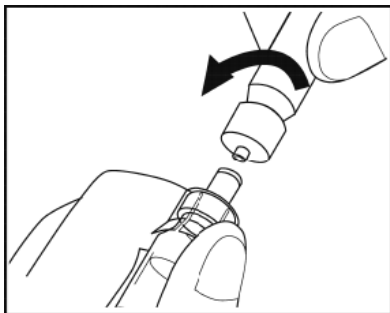
- **Μην αγγίζετε** την άκρη της σύριγγας και μην την αφήνετε να έρθει σε επαφή με καμία επιφάνεια.
- Τοποθετήστε τη σύριγγα στην καθαρή επίπεδη επιφάνεια.

Βήμα 6 - Συνδέστε τη σύριγγα με τον προσαρμογέα και το φιαλίδιο

- Πάρτε το φιαλίδιο με τον συνδεδεμένο προσαρμογέα.
- Αφαιρέστε την πλαστική συσκευασία από τον προσαρμογέα κρατώντας το φιαλίδιο με το ένα χέρι, πιέζοντας τις πλευρές της συσκευασίας του προσαρμογέα με το άλλο σας χέρι και, στη συνέχεια, ανυψώνοντας τη συσκευασία προς τα επάνω. Προσέξτε ο προσαρμογέας να μην απομακρυνθεί από το φιαλίδιο.

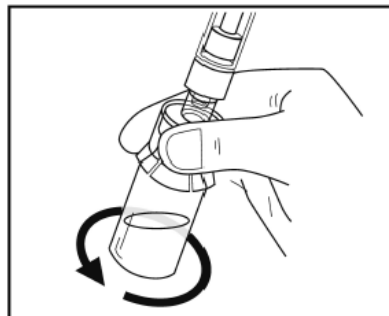
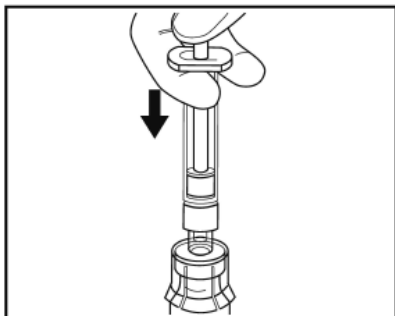


- Κρατήστε τον προσαρμογέα με το συνδεδεμένο φιαλίδιο με το ένα χέρι. Τοποθετήστε την άκρη της σύριγγας στο τμήμα σύνδεσης του προσαρμογέα του φιαλιδίου.
- Κλειδώστε απαλά τη σύριγγα πάνω στο φιαλίδιο περιστρέφοντάς την δεξιόστροφα μέχρι να γίνει αισθητή η αντίσταση.



Βήμα 7 - Προετοιμάστε το διάλυμα

- Κρατήστε το φιαλίδιο κάθετα στην επιφάνεια με τη σύριγγα στραμμένη προς τα κάτω.
- Σπρώξτε αργά το έμβολο της σύριγγας προς τα κάτω, μέχρι να αδειάσει η σύριγγα. Μην αφαιρέσετε τη σύριγγα από το φιαλίδιο.
- Με τη σύριγγα ακόμα συνδεδεμένη με τον προσαρμογέα του φιαλιδίου, περιστρέψτε απαλά το φιαλίδιο με τη συνδεδεμένη σύριγγα μέχρι να διαλυθεί η κόνις. Αποφύγετε τον αφρισμό. **Μην ανακινήσετε** το φιαλίδιο.

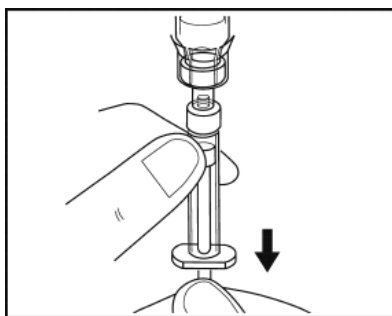


- Αφήστε το φιαλίδιο με τη συνδεδεμένη σύριγγα να παραμείνει σε μια επιφάνεια για **5 λεπτά** σε θερμοκρασία δωματίου ώστε να επιτρέψετε στο διάλυμα να διαλυθεί πλήρως. Το έμβολο μπορεί να ανέβει και πάλι από μόνο του - αυτό είναι φυσιολογικό.
- Προχωρήστε στο βήμα 8 αμέσως έπειτα από αυτά τα 5 λεπτά.

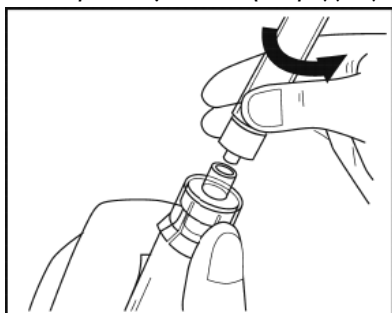
Βήμα 8 - Αφαιρέστε διάλυμα

- **Ελέγξτε το διάλυμα** για τυχόν σωματίδια. Όλη η κόνις πρέπει να έχει διαλυθεί και το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές.
- Σπρώξτε αργά το έμβολο της σύριγγας προς τα κάτω.
- Γυρίστε ολόκληρο το φιαλίδιο, τον προσαρμογέα και τη σύριγγα ανάποδα.

- Ενώ κρατάτε τη σύριγγα κατακόρυφη, τραβήξτε αργά το έμβολο για να μεταφέρετε όλο το διάλυμα στη σύριγγα. Μην την ανακινήσετε.



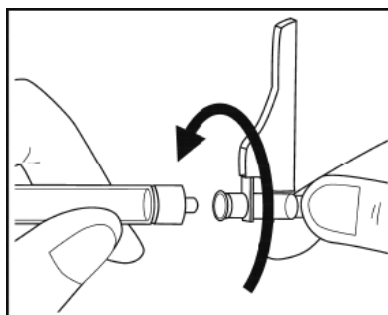
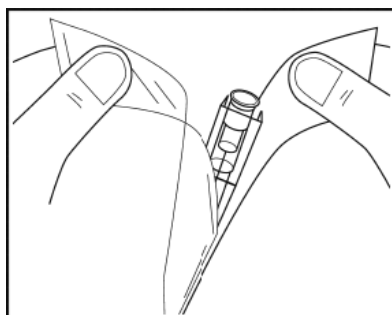
Βήμα 9 - Προετοιμάστε τη σύριγγα για χορήγηση



- Γυρίστε ολόκληρο το φιαλίδιο, τον προσαρμογέα και τη σύριγγα με τη σωστή πλευρά προς τα πάνω (με τη σύριγγα στην κορυφή). Αποσυνδέστε τη γεμισμένη σύριγγα από τον προσαρμογέα κρατώντας τον προσαρμογέα στο ένα χέρι και γυρίζοντας απαλά τη σύριγγα αριστερόστροφα.
- Τοποθετήστε το φιαλίδιο και τον προσαρτημένο προσαρμογέα στον παρεχόμενο περιέκτη απόρριψης.
- **Μην αγγίζετε** το άκρο της σύριγγας και μην το αφήνετε να αγγίξει την επιφάνεια. Τοποθετήστε τη σύριγγα στην καθαρή επίπεδη επιφάνεια.
- Πηγαίνετε στο βήμα 10 για να κάνετε την ένεση με carlacizumab κάτω από το δέρμα της κοιλιάς. Οδηγίες για τους επαγγελματίες υγείας σχετικά με το πώς να κάνουν την ένεση του Cablivi στη φλέβα σας βρίσκονται στο τέλος του φυλλαδίου.

Βήμα 10 - Συνδέστε τη βελόνα

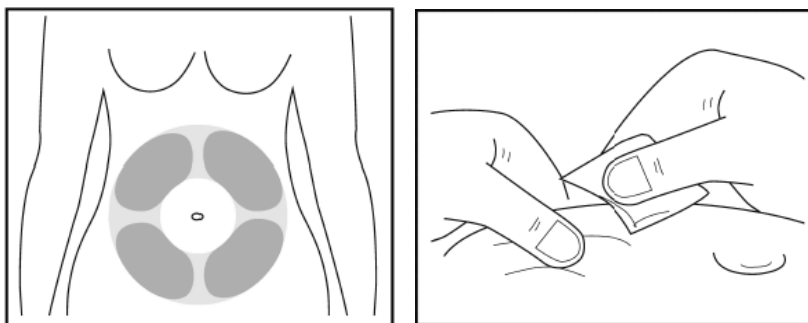
- Απομακρύνετε τη βελόνα από τη συσκευασία της τραβώντας το χάρτινο κάλυμμα από τη συσκευασία της βελόνας και αφαιρώντας τη βελόνα με προστατευτικό καπάκι.



- Χωρίς να αφαιρέσετε το καπάκι της βελόνας, συνδέστε τη βελόνα στη σύριγγα περιστρέφοντας δεξιόστροφα μέχρι να γίνει αισθητή η αντίσταση.
- Τραβήξτε την ασπίδα ασφαλείας της βελόνας προς τα πίσω.

- **Ελέγξτε το περιεχόμενο της σύριγγας.** Μην χρησιμοποιήσετε το φάρμακο εάν διαπιστώσετε τυχόν θολότητα, συσσωματώματα ή οτιδήποτε άλλο φαίνεται μη φυσιολογικό. Εάν συμβεί αυτό, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον νοσηλευτή σας.

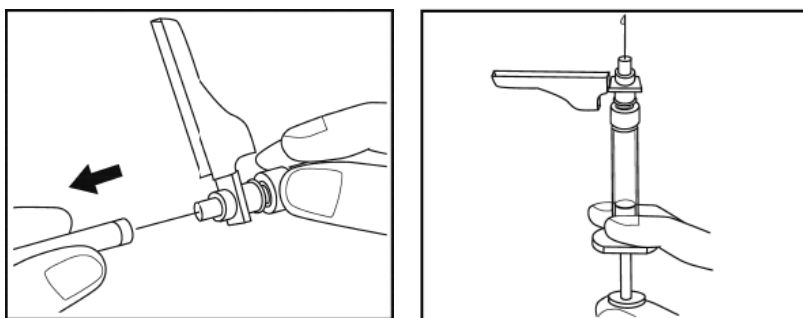
Βήμα 11 - Προετοιμάστε το σημείο της ένεσης για διενέργεια ένεσης κάτω από το δέρμα



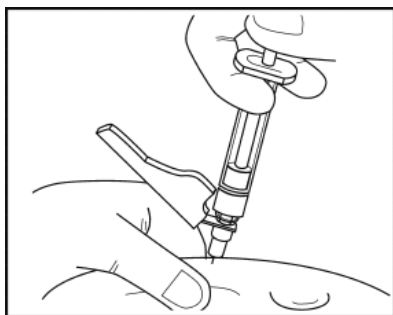
- Επιλέξτε ένα κατάλληλο σημείο («σημείο της ένεσης») στην κοιλιά σας για διενέργεια ένεσης κάτω από το δέρμα σας. Αποφύγετε την περιοχή γύρω από τον αφαλό σας. Επιλέξτε διαφορετικό σημείο ένεσης από αυτό που χρησιμοποιήσατε την προηγούμενη ημέρα για να βοηθήσετε το δέρμα να επανέλθει μετά την ένεση.
- Χρησιμοποιήστε το δεύτερο επίθεμα οινόπνευματος για να καθαρίσετε το σημείο της ένεσης που έχετε επιλέξει.

Βήμα 12 - Χορήγηση

- Αφαιρέστε προσεκτικά το προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας από τη βελόνα και πετάξτε το. Βεβαιωθείτε ότι η βελόνα δεν αγγίζει τίποτα πριν από την ένεση.
- Κρατήστε τη σύριγγα στο ύψος των ματιών με τη βελόνα να δείχνει προς τα πάνω.
- Αφαιρέστε τυχόν φυσαλίδες αέρα κτυπώντας το πλάι της σύριγγας με το δάχτυλό σας για να κάνετε τις φυσαλίδες να πάνε προς το άκρο. Στη συνέχεια, ωθήστε αργά το έμβολο μέχρι να βγει από τη βελόνα μικρή ποσότητα υγρού.
- Πιέστε απαλά το καθαρισμένο δέρμα μεταξύ του αντίχειρα και του δείκτη σας για να σχηματίσετε μια πτυχή.



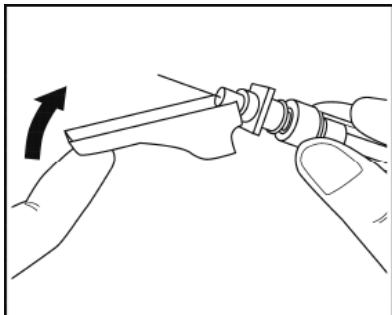
- Κρατήστε αυτή την πτυχή του δέρματος σε όλη τη διάρκεια της ένεσης.
- Τοποθετήστε τη βελόνα καθ' όλο το μήκος της στην πτυχή του δέρματος υπό γωνία όπως φαίνεται στην εικόνα.
- Πιέστε το έμβολο προς τα κάτω.



- Τραβήξτε τη βελόνα με την ίδια γωνία με την οποία την εισαγάγατε. Μην τρίβετε το σημείο της ένεσης.

Βήμα 13 - Μετά τη χορήγηση

- Αμέσως μετά την ένεση, μετακινήστε την ασπίδα ασφαλείας της βελόνας πάνω από τη βελόνα, μέχρι να ασφαλίσει στη θέση της.



- Τοποθετήστε τη σύριγγα με τη βελόνα σε έναν περιέκτη απόρριψης.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Cablivi από την κανονική

Δεν είναι πιθανό να χορηγηθεί υπερβολική δόση, καθώς ένα φιαλίδιο περιέχει μόνο μία δόση. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι έχετε χορηγήσει υπερβολική δόση.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Cablivi

Εάν παραλείψετε μία δόση, θα πρέπει και πάλι να τη λάβετε αν είναι εντός 12 ωρών από την προγραμματισμένη ώρα. Εάν έχουν περάσει περισσότερες από 12 ώρες από τη στιγμή που θα έπρεπε να χορηγηθεί η δόση, μην πάρετε την παραλειφθείσα δόση, αλλά κάνετε την ένεση της επόμενης δόσης στη συνήθη ώρα.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Cablivi

Για να επωφεληθείτε όσο το δυνατόν περισσότερο από τη θεραπεία σας, είναι σημαντικό να χρησιμοποιήσετε το Cablivi όπως συνταγογραφήθηκε και για όσο διάστημα ο γιατρός σας, σας λέει να το χρησιμοποιήσετε. Μιλήστε με τον γιατρό σας προτού σταματήσετε τη θεραπεία, καθώς η πρόωρη διακοπή της θεραπείας μπορεί να προκαλέσει την επάνοδο της πάθησής σας.

Εάν έχετε περαιτέρω ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως εάν εμφανιστεί κάποια από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Μεγάλης διάρκειας ή υπερβολική αιμορραγία.

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας κρατήσει υπό στενή παρακολούθηση ή να αλλάξει τη θεραπεία σας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε μια κλινική μελέτη αναφέρθηκαν με τις ακόλουθες συχνότητες:

Πολύ συχνές, μπορούν να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- αιμορραγία στα ούλα
- πυρετός
- κόπωση

- κεφαλαλγία
- ρινορραγίες
- κνίδωση

Συχνές, μπορούν να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα

- αιμορραγία από τα μάτια
- έμετος με αίμα
- αίμα στα κόπρανα
- μαύρα, πισσώδη κόπρανα
- αιμορραγία από το στομάχι
- αιμορραγούσες αιμορροΐδες
- αιμορραγία από το ορθό
- αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης: εξάνθημα, κνησμός και αιμορραγία
- αιμορραγία στον εγκέφαλο, όπως αποδεικνύεται από σοβαρή κεφαλαλγία ταχείας έναρξης, έμετο, μειωμένο επίπεδο συνείδησης, πυρετό, ενίοτε επιληπτικές κρίσεις και δυσκαμψία του αυχένα ή πόνο στον αυχένα
- μυϊκός πόνος
- αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- αίμα στα ούρα
- υπερβολική αιμορραγία κατά τη διάρκεια της περιόδου
- κοιλιακή αιμορραγία
- βήχας με αίμα
- δυσκολία στην αναπνοή
- μώλωπες

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Cablivi

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στην εξωτερική συσκευασία μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Το Cablivi μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία που δεν υπερβαίνει τους 25°C για μία μόνο περίοδο έως 2 μήνες, αλλά όχι πέραν της ημερομηνίας λήξης. Μην επιστρέψετε το Cablivi σε φύλαξη με ψύξη, έπειτα από φύλαξη σε θερμοκρασία δωματίου. Μην εκθέτετε ποτέ σε θερμοκρασίες άνω των 30°C.

Να μη χρησιμοποιείτε το Cablivi εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε σωματιδιακή ύλη ή αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Cablivi

- **φιαλίδιο κόνεως**
 - Η δραστική ουσία είναι το caplacizumab.
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 10 mg caplacizumab.
 - Τα άλλα συστατικά είναι σακχαρόζη, άνυδρο κιτρικό οξύ, διένυδρο κιτρικό τρινάτριο (βλ. παράγραφο 2 «Το Cablivi περιέχει νάτριο») και πολυσορβικό 80.
- **προγεμισμένη σύριγγα**
 - Η προγεμισμένη σύριγγα διαλυτή περιέχει 1 ml ύδατος για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Cablivi και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Cablivi παρέχεται ως:

- λευκή κόνις για ενέσιμο διάλυμα σε γυάλινο φιαλίδιο και
- ύδωρ για ενέσιμα σε προγεμισμένη σύριγγα για τη διάλυση της κόνεως

Μετά τη διάλυση της κόνεως στον διαλύτη, το διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο ή ελαφρώς κιτρινωπό.

Το Cablivi διατίθεται σε

- μονές συσκευασίες που η καθεμία περιέχει 1 φιαλίδιο με κόνι caplacizumab, 1 προγεμισμένη σύριγγα με διαλύτη, 1 προσαρμογέας φιαλιδίου, 1 βελόνα, 2 επιθέματα εμποτισμένα με οινόπνευμα
- πολυσυσκευασίες που η καθεμία περιέχει 7 μονές συσκευασίες
- συσκευασίες πολλαπλών δόσεων που η καθεμία περιέχει 7 φιαλίδια με κόνι caplacizumab, 7 προγεμισμένες σύριγγες με διαλύτη, 7 προσαρμογείς φιαλιδίου, 7 βελόνες και 14 επιθέματα εμποτισμένα με οινόπνευμα.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

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

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Η ενδοφλέβια έγχυση bolus του Cablivi χορηγούμενη κατά την έναρξη της θεραπείας πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας. Η προετοιμασία μίας δόσης Cablivi για ενδοφλέβια ένεση θα πρέπει να γίνεται με τον ίδιο τρόπο όπως για μια υποδόρια ένεση (βλ. Οδηγίες Χρήσης, βήματα 1 έως 9, στην παράγραφο 3).

Το Cablivi μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως συνδέοντας την προετοιμασμένη σύριγγα με συνήθεις ασφάλειες Luer ενδοφλέβιων γραμμών ή χρησιμοποιώντας κατάλληλη βελόνα. Η γραμμή μπορεί να εκπλυθεί με 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου.