

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cablivi 10 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas med pulver indeholder 10 mg caplacizumab*.
Hver fyldt injektionssprøjte med solvens indeholder 1 ml vand til injektionsvæske.

* Caplacizumab er en humaniseret bivalent nanobody, der produceres i *Escherichia coli* ved rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Hvidt frysetørret pulver.
Solvensen er en klar, farveløs væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Cablivi er indiceret til behandling af voksne, som oplever en episode med erhvervet trombotisk trombocytopenisk purpura (aTTP) i forbindelse med plasmaudskiftning og immunsuppression.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Cablivi bør startes og overvåges af læger med erfaring i behandling af patienter med trombotisk mikroangiopati.

Dosering

Første dosis

Intravenøs injektion af 10 mg caplacizumab før plasmaudskiftning.

Efterfølgende doser

Daglig subkutan administration af 10 mg caplacizumab efter afslutning af hver plasmaudskiftning i hele perioden med daglig plasmaudskiftning, efterfulgt af daglig subkutan injektion af 10 mg caplacizumab i 30 dage efter afslutning af behandlingen med daglig plasmaudskiftning.

Hvis der ved afslutningen af denne periode er evidens for uafklaret immunologisk sygdom, anbefales det at optimere immunsuppressionsregimenet og fortsætte med daglig subkutan administration af 10 mg caplacizumab, indtil tegnene på underliggende immunologisk sygdom er løst (f.eks. vedvarende normalisering af ADAMTS13 aktivitetsniveau).

I det kliniske udviklingsprogram blev caplacizumab givet dagligt i op til 65 dage. Der foreligger ingen data om genbehandling med caplacizumab.

Glemt dosis

Hvis en dosis Cablivi bliver glemt, kan den administreres inden for 12 timer. Hvis der er gået mere end 12 timer siden dosis skulle have været givet, må den glemte dosis IKKE administreres, og den næste dosis skal administreres ifølge det normale doseringsskema.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Ingen dosisjustering er nødvendig for patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Ingen dosisjustering er nødvendig for patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Se pkt. 4.4 for særlige overvejelser hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Ældre

Selv om erfaringen med brugen af caplacizumab hos ældre er begrænset, er der ingen evidens, der antyder, at dosisjustering eller særlige forholdsregler er nødvendige for ældre patienter (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Sikkerheden og effekten af caplacizumab i den pædiatriske population er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Den første dosis Cablivi skal administreres som intravenøs injektion. Efterfølgende doser skal administreres som subkutane injektioner i abdomen.

Injektioner i området omkring navlen bør undgås, og efterfølgende injektioner bør ikke administreres i samme abdominale kvadrant.

Patienter og omsorgspersoner kan injicere lægemidlet efter oplæring i teknikken med subkutan injektion.

For instruktioner om rekonstitution af Cablivi før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Blødning

Aktiv, klinisk signifikant blødning

I tilfælde af aktiv, klinisk signifikant blødning bør behandling med Cablivi afbrydes. Om nødvendigt kan brugen af von Willebrand Factor koncentrat overvejes for at korrigere hæmostase. Cablivi bør kun genstartes efter råd fra en læge med erfaring i behandling af trombotisk mikroangiopati.

Øget risiko for blødning

Ved samtidig brug af orale antikoagulantia eller højdosis heparin

På grund af en potentiel øget risiko for blødning, kræver start eller fortsættelse af behandling med orale antikoagulantia eller højdosis heparin en benefit/risk-vurdering og tæt klinisk monitorering.

Ved samtidig brug af antitrombotiske lægemidler og/eller lavmolekylært heparin (LMH)
Selv om der ikke blev observeret øget risiko for blødning i kliniske studier, kræver samtidig behandling med antitrombotiske lægemidler og/eller LMH en benefit/risk-vurdering og tæt klinisk monitorering.

Hos patienter med koagulopati

På grund af en potentiel risiko for blødning skal brugen af Cablivi hos patienter med underliggende koagulopati (f.eks. hæmofili, andre koagulationsdefekter) ledsages af tæt klinisk monitorering.

Hos patienter, der skal opereres

Hvis en patient skal gennemgå elektiv kirurgi eller tandbehandling, bør patienten rådes til at informere lægen eller tandlægen om, at de får Cablivi, og behandlingen bør stoppes mindst 7 dage før det planlagte indgreb. Patienten bør også informere den læge, der fører tilsyn med behandlingen med Cablivi, om den planlagte procedure.

Hvis akut kirurgi bliver nødvendig, kan brugen af von Willebrand Factor koncentrat overvejes for at korrigere hæmostase.

Svært nedsat leverfunktion

Der er ikke udført noget formelt studie med caplacizumab hos patienter med svært akut eller kronisk nedsat leverfunktion, og der er ingen tilgængelig data vedrørende brugen af caplacizumab i disse populationer. Brugen af Cablivi i denne population kræver en benefit/risk-vurdering og tæt klinisk monitorering.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsforsøg med caplacizumab sammen med orale antikoagulantia (f.eks. K-vitamin antagonist, direkte orale antikoagulantia [DOAK], som f.eks. trombinhæmmere eller faktor Xa-hæmmere) eller højdosis heparin (se pkt. 4.4 *Ved samtidig brug af orale antikoagulantia eller højdosis heparin*).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelsen af caplacizumab til gravide kvinder. Studier hos marsvin viste ingen virkning af caplacizumab på mødrene eller fostrene (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld bør Cablivi undgås under graviditeten.

Amning

Der er ingen data fra anvendelsen af caplacizumab til ammende kvinder. Det er ukendt, om caplacizumab udskilles i human mælk. En risiko for barnet kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med Cablivi skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Caplacizumabs virkning på fertiliteten hos mennesker er ukendt. I toksikologiske dyrestudier blev der ikke observeret påvirkning af caplacizumab på mandlige og kvindelige fertilitetsparametre (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Cablivi påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over bivirkningsprofilen

De mest almindelige bivirkninger i kliniske studier var epistaxis, hovedpine og gingival blødning. Den mest almindelige alvorlige bivirkning var epistaxis.

Tabel over bivirkninger

Nedenstående bivirkninger er angivet efter MedDRA systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig
Nervesystemet	Hovedpine	Cerebral infarkt
Øjne		Øjenblødning*
Vaskulære sygdomme		Hæmatom*
Luftveje, thorax og mediastinum	Epistaxis*	Dyspnø, hæmoptyse*
Mave-tarm-kanalen	Gingival blødning*	Hæmatemese*, hæmotokesi, melæna*, øvre gastrointestinal blødning*, hæmoridal blødning*, rektal blødning*, hæmatom i abdominalvæggen*
Hud og subkutane væv	Urticaria	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgi
Nyrer og urinveje		Hæmaturi*
Det reproduktive system og mammae		Menoragi*, vaginal blødning*
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi, træthed	Blødning på injektionsstedet*, kløe på injektionsstedet, erytem på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Subaraknoidal blødning*

*Blødningshændelser: Se nedenfor

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Blødning

I kliniske studier forekom blødningshændelser i forskellige legemsfunktioner, uafhængigt af behandlingsvarigheden. Selv om disse hændelser i nogle tilfælde var alvorlige og krævede lægehjælp, var de fleste selvbegrænsede og alle blev løst. I tilfælde af aktiv klinisk signifikant blødning skal handlingerne beskrevet i pkt. 4.4 og 4.9 overvejes.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Baseret på caplacizumabs farmakologiske virkning er der potentiale for en øget risiko for blødning i tilfælde af overdosering. Tæt monitorering af tegn og symptomer på blødning anbefales (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre antitrombotiske midler, ATC-kode: **B01AX07**.

Virkningsmekanisme

Caplacizumab er en humaniseret bivalent Nanobody, der består af to identiske humaniserede byggesten (PMP12A2hum1), der er genetisk forbundet af en tre-alanin linker, målrettet mod A1-domænet af von Willebrand faktor og hæmmer interaktionen mellem von Willebrand faktor og blodplader. Dvs. at caplacizumab forhindrer den ultra store von Willebrand faktor-medierede trombocytadhæsjon, som er karakteristisk for aTTP. Det påvirker også dispositionen af von Willebrand faktor, hvilket fører til forbigående reduktioner af de samlede von Willebrand faktor antigen-niveauer og til samtidig reduktion af faktor VIII:C niveauer under behandling.

Farmakodynamisk virkning

Målrettet inhibition

Den farmakologiske virkning af caplacizumab på målrettet inhibering blev vurderet ved hjælp af to biomarkører for von Willebrand faktoraktivitet; ristocetin-induceret blodpladeaggregation (RIPA) og ristocetincofaktor (RICO). Full inhibition af von Willebrand faktormedieret blodpladeaggregation med caplacizumab er angivet ved RIPA- og RICO-niveauer, der falder til under henholdsvis 10 % og 20 %. Alle kliniske studier med caplacizumab påviste hurtige fald i RIPA- og/eller RICO-niveauer efter behandlingsstart med genopretning til baseline niveauer inden for 7 dage efter ophør. Den 10 mg subkutane dosis hos patienter med aTTP fremkaldte fuld inhibition af von Willebrand faktor-medieret blodpladeaggregation, som ses ved RICO-niveauer <20 % gennem hele behandlingsperioden.

Målrettet disposition

Den farmakologiske virkning af caplacizumab på målrettet disposition blev målt ved hjælp af von Willebrand faktor-antigen og faktor VIII koagulationsaktivitet (faktor VIII:C) som biomarkører. Efter gentagen administration af caplacizumab blev der observeret et fald på 30-50 % i von Willebrand faktor-antigen niveauer i kliniske studier med et maksimum inden for 1-2 dages behandling. Da von Willebrand faktor fungerer som en bærer for faktor VIII, resulterede reducerede von Willebrand faktor-antigen niveauer i en tilsvarende reduktion i faktor VIII:C niveauer. De reducerede von Willebrand faktor-antigen og FVIII:C niveauer var forbigående og vendte tilbage til baseline efter ophør af behandling.

Klinisk virkning og sikkerhed

Effekten og sikkerheden af caplacizumab hos voksne, der oplever en episode af aTTP, blev fastlagt i 2 randomiserede, kontrollerede studier: Fase III studie ALX0681-C301 "HERCULES" og Fase II studie ALX-0681-2.1/10 "TITAN".

Effekt

Studie ALX0681-C301

I dette dobbeltblindede, placebokontrollerede studie blev patienter med en episode af aTTP randomiseret 1:1 til enten at få caplacizumab eller placebo ud over daglig plasmaudskiftning og immunsuppression. Patienterne fik en enkelt intravenøs bolusinjektion med 10 mg caplacizumab eller placebo før første plasmaudskiftning i studiet. Dette blev efterfulgt af daglige subkutane injektioner på 10 mg caplacizumab eller placebo efter afslutning af hver plasmaudskiftning i hele den daglige plasmaudskiftningsperiode og i 30 dage derefter. Hvis der i slutningen af denne behandlingsperiode var evidens for vedvarende underliggende sygdomsaktivitet (indikation af en imminent risiko for tilbagevendende episode) kan behandlingen forlænges ugentligt i maksimalt 4 uger sammen med optimering af immunsuppression. Hvis en tilbagevendende episode opstod mens patienterne var i behandling med studiemedicinen, blev de skiftet til open-label caplacizumab. De blev igen behandlet i varigheden af den daglige plasmaudskiftning og i 30 dage derefter. Hvis der ved afslutningen af denne

behandlingsperiode var evidens for igangværende underliggende sygdom, kunne open-label behandling med caplacizumab forlænges ugentligt i maksimalt 4 uger sammen med optimering af immunsuppression. Patienterne blev fulgt i 1 måned efter ophør af behandlingen. I tilfælde af tilbagevendende episode under opfølgingsperioden (dvs. når al behandling med studiemedicin var stoppet), var der ingen genoptagelse af studiemedicin, og tilbagefaldet skulle behandles i henhold til standardbehandlingen.

I dette studie blev 145 patienter, der oplevede en episode af aTTP, randomiseret (72 til caplacizumab og 73 til placebo). Patienternes alder varierede fra 18 til 79 år med et gennemsnit på 46 år. Halvdelen af patienterne oplevede deres første aTTP-episode. Baseline sygdomskarakteristika var typiske for aTTP.

Den gennemsnitlige behandlingsvarighed med caplacizumab i den dobbeltblindede periode var 35 dage.

Behandling med caplacizumab resulterede i en statistisk signifikant reduktion af tiden til blodpladetalrespons ($p < 0,01$). Patienter, der blev behandlet med caplacizumab, var 1,55 gange mere tilbøjelige til at opnå blodpladetalrespons på et hvilket som helst tidspunkt sammenlignet med patienter, der blev behandlet med placebo.

Behandling med caplacizumab resulterede i en 74 % reduktion i kompositendepunktet for procentdelen af patienter med aTTP-relateret dødsfald (0/72; placebo 3/73), forværring af aTTP (3/72; placebo 28/73) eller mindst én større tromboembolisk hændelse under behandling med studiemedicin (6/72; placebo 6/73) ($p < 0,0001$). Der var ingen dødsfald i caplacizumab-gruppen og 3 dødsfald i placebogruppen i perioden med behandling med studiemedicin.

Andelen af patienter med en tilbagevendende episode af aTTP (forværring eller tilbagefald) i den samlede studieperiode (inklusive 28 dages opfølgning efter ophør af behandling med studiemedicin) var 67 % lavere i caplacizumab-gruppen (9/72; tilbagefald: 6/72) sammenlignet med placebogruppen (28/73; tilbagefald 0/73) ($p < 0,001$).

Ingen patienter, der blev behandlet med caplacizumab (0/72), var refraktære over for behandling (defineret som mangel på fordobling af antallet af blodplader efter 4 dages standardbehandling og forhøjet LDH) sammenlignet med tre patienter, der blev behandlet med placebo (3/73).

Behandling med caplacizumab reducerede det gennemsnitlige antal dage med plasmaudskiftning, volumen af anvendt plasma, den gennemsnitlige længde af ophold på intensivafdelingen og den gennemsnitlige længde af hospitalsindlæggelse under behandlingsperioden med studiemedicin.

		Placebo	Caplacizumab
Antal dage med plasmaudskiftning	N	73	71
	Gennemsnit (SE)	9,4 (0,81)	5,8 (0,51)
Totalt volumen af anvendt plasma (liter)	N	73	71
	Gennemsnit (SE)	35,93 (4,17)	21,33 (1,62)
Længde af hospitalsindlæggelse (dage)	N	73	71
	Gennemsnit (SE)	14,4 (1,22)	9,9 (0,70)
Antal dages hospitalsindlæggelse	N	27	28
	Gennemsnit (SE)	9,7 (2,12)	3,4 (0,40)

N: antal evaluerede patienter; SE: Standardfej

Immunogenicitet

I kliniske studier udviklede op til 9 % af patienterne antistoffer mod lægemidlet (ADA). Der blev ikke observeret nogen indvirkning på klinisk effekt, og ingen alvorlige bivirkninger viste sig at være associeret med disse ADA-reaktioner.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med caplacizumab i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med aTTP (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Caplacizumabs farmakokinetik er blevet undersøgt hos raske forsøgspersoner efter en enkelt intravenøs infusion og efter en enkelt og gentagne subkutane injektioner. Farmakokinetikken hos patienter med aTTP blev undersøgt ved en enkelt intravenøs og gentagne subkutane injektioner.

Caplacizumabs farmakokinetik fremstår som ikke-dosisproportional, som karakteriseret ved målmedieret disposition. Hos raske frivillige, der fik 10 mg caplacizumab subkutan en gang dagligt, blev den maksimale koncentration observeret 6-7 timer efter dosis, og steady state blev nået efter den første administration med minimal akkumulering.

Absorption

Efter subkutan administration absorberes caplacizumab hurtigt og næsten fuldstændigt (estimeret $F > 0,901$) i det systemiske kredsløb.

Fordeling

Efter absorption binder caplacizumab til målet og fordeles til godt perfunderede organer. Hos patienter med aTTP blev det centrale fordelingsvolumen estimeret til 6,33 l.

Biotransformation/Elimination

Caplacizumabs farmakokinetik afhænger af udtrykket af von Willebrand faktor. Højere niveauer af von Willebrand faktor-antigen, som f.eks. hos patienter med aTTP, øger fraktionen af lægemiddel-målkomples bevaret i kredsløbet. $t_{1/2}$ for caplacizumab er derfor koncentrations- og målniveauafhængig. Målbundet caplacizumab antages at blive kataboliseret i leveren, hvorimod ubundet caplacizumab antages at blive elimineret i nyrerne.

Karakteristika i specifikke grupper

Caplacizumabs farmakokinetik blev fastsat ved hjælp af en populationsfarmakokinetisk analyse på poolede farmakokinetiske data. Kropsvægten blev allometrisk inkluderet i modellen. Forskelle i de forskellige delpopulationer blev undersøgt. I undersøgte populationer påvirkede køn, alder, blodgruppe og race ikke caplacizumabs farmakokinetik.

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Der er ikke udført formelle studier af virkningen af nedsat lever- eller nyrefunktion på caplacizumabs farmakokinetik. I PK/PD populationsmodellen havde nyrefunktionen (CRCL) en statistisk signifikant effekt, der resulterede i begrænset øgning af forventet eksponering (AUC_{SS}) ved svært nedsat nyrefunktion. I de kliniske studier med patienter med TTP, viste patienter med nedsat nyrefunktion ikke yderligere risiko for bivirkninger.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I overensstemmelse med virkningsmekanismen har toksikologiske studier med caplacizumab vist en øget tendens til blødning hos marsvin (hæmoragisk subkutan væv på injektionsstederne) og cynomolgusaber (hæmoragisk subkutan væv på injektionsstederne, næseblod, overdreven menstruationsblødning, hæmatom på steder med dyrehåndtering eller forsøgsprocedurer, langvarig blødning ved injektionssteder). Desuden blev farmakologi-relaterede fald i von Willebrand-faktorantigen og dermed faktor VIII:C set hos cynomolgusaber og i mindre grad for faktor VIII:C hos marsvin.

Der blev udført et studie med embryoføtal udvikling hos marsvin uden rapporterede tegn på toksicitet. Et opfølgende toksikokinetisk studie med drægtige marsvin vurderede eksponering af caplacizumab hos mødre og fostre. Resultaterne indikerede eksponering for caplacizumab hos mødre og i meget

mindre grad fostrene, uden rapporterede virkninger på fostrets udvikling. Fostereksposering for caplacizumab hos primater og mennesker er stadig usikkert, da proteiner, der mangler en Fc-del, ikke menes at passere frit gennem placentamembranen.

Der er ikke udført studier for at evaluere caplacizumabs mutagenpotentiale, da sådanne tests ikke er relevante for biologiske lægemidler. På baggrund af en karcinogenicitetsrisikovurdering blev dedikerede studier vurderet som værende ikke nødvendige.

Dedikerede dyrestudier, der vurderer caplacizumabs virkning på hanners og hunners fertilitet er ikke blevet udført. I toksicitetstests med gentagen dosis hos cynomolgusaber blev der ikke observeret nogen indvirkning af caplacizumab på fertilitetsparametre hos hanner (testikelstørrelse, spermafunktion, histopatologisk analyse af testikler og bitestikler) og hunner (histopatologisk analyse af reproduktive organer, periodisk vaginal cytologi).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver

Saccharose
Citronsyre, vandfri
Trinatriumcitratdihydrat
Polysorbat 80

Solvens

Vand til injektionsvæske

6.2 Uforligneligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligneligheder, må Cablivi ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas
4 år.

Rekonstitueret opløsning

Kemisk og fysisk stabilitet efter rekonstitution er blevet påvist i 4 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, medmindre rekonstitutionsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering, bør produktet anvendes straks.

Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser efter rekonstitution brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Cablivi kan opbevares ved en temperatur på op til 25 °C i en enkelt periode på op til 2 måneder, men ikke efter udløbsdatoen. Sæt ikke Cablivi tilbage i køleskabet efter opbevaring ved stuetemperatur.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pulver

Hætteglas (type I glas) med prop (butylgummi), forsegling (aluminium) og hætte (polypropylen) indeholdende 10 mg caplacizumab.

Solvens

Fyldt injektionssprøjte (type I glassylinderampul lukket med brombutyl gummiprop) med 1 ml vand til injektionsvæske.

Pakningsstørrelse

- Enkeltstyks pakning indeholdende 1 hætteglas med pulver, 1 fyldt injektionssprøjte med solvens, 1 hætteglasadapter, 1 hypodermisk kanyle (30 gauge) og 2 alkoholservietter.
- Flerstyks pakning indeholdende 7 enkeltstyks pakninger.
- Flerstyks pakning indeholdende 7 hætteglas med pulver, 7 fyldte injektionssprøjter med solvens, 7 hætteglasadapere, 7 hypodermiske kanyler (30 gauge) og 14 alkoholservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Til både intravenøs og subkutan administration rekonstitueres pulveret i hætteglasset via hætteglasadapteren og al solvens i den fyldte injektionssprøjte. Solvensen skal tilsættes langsomt og blandes forsigtigt for at undgå, at opløsningen skummer. Lad hætteglasset med den tilsluttede injektionssprøjte stå på en flade i 5 minutter ved stuetemperatur.

Den rekonstituerede opløsning er klar, farveløs eller let gullig. Den skal inspiceres visuelt for partikler. Brug ikke opløsningen, hvis den indeholder partikler.

Overfør hele volumen af den rekonstituerede opløsning tilbage til glassprøjten og administrer straks hele sprøjtens volumen (se pkt. 6.3).

Cablivi er kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 31. august 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

Richter-Helm BioLogics GmbH & Co. KG
Dengelsberg
24796 Bovenau
Tyskland

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden lanceringen af Cablivi i hvert medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale indholdet og formatet af patientens advarselskort, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetode og andre aspekter med den nationale kompetente myndighed.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle patienter/omsorgspersoner, der forventes at anvende Cablivi, i hvert medlemsland, hvor Cablivi markedsføres, får udleveret patientadvarselskortet, som skal indeholde følgende vigtige besked:

- at mindske risikoen for alvorlig blødningsepisode, især i nødsituationer (f.eks. ulykker) for at informere læger om den medicinske blokering af von Willebrand Factor.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cablivi 10 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
caplacizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas med pulver indeholder 10 mg caplacizumab.
Hver fyldt injektionssprøjte med solvens indeholder 1 ml vand til injektionsvæske.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: saccharose, citronsyre, vandfri, trinatriumcitratdihydrat, polysorbat 80.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold:

1 hætteglas med pulver
1 sprøjte med solvens
1 steril hætteglasadapter
1 steril kanyle
2 alkoholservietter

Indhold:

7 hætteglas med pulver
7 sprøjter med solvens
7 sterile hætteglasadaptere
7 sterile kanyler
14 alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs og subkutan anvendelse.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Cablivi kan opbevares ved stuetemperatur (ikke over 25 °C) i en enkelt periode på op til 2 måneder.

Dato for udtagning fra køleskab: _____

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Cablivi

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****Flerstyks pakning (med Blue Box)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cablivi 10 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
caplacizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas med pulver indeholder 10 mg caplacizumab.
Hver fyldt injektionssprøjte med solvens indeholder 1 ml vand til injektionsvæske.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: saccharose, citronsyre, vandfri, trinatriumcitratdihydrat, polysorbat 80.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Flerstyks pakning: 7 enkeltstyks pakninger

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs og subkutan anvendelse.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Cablivi kan opbevares ved stuetemperatur (ikke over 25 °C) i en enkelt periode på op til 2 måneder.

Dato for udtagning fra køleskab: _____

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1305/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Cablivi

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**INDRE KARTON****Flerstyks pakning (uden Blue Box)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cablivi 10 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
caplacizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas med pulver indeholder 10 mg caplacizumab.
Hver fyldt injektionssprøjte med solvens indeholder 1 ml vand til injektionsvæske.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: saccharose, citronsyre, vandfri, trinatriumcitratdihydrat, polysorbat 80.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold:

- 1 hætteglas med pulver
- 1 sprøjte med solvens
- 1 steril hætteglasadapter
- 1 steril kanyle
- 2 alkoholservietter

Dele af en flerstyks pakning må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs og subkutan anvendelse.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Cablivi kan opbevares ved stuetemperatur (ikke over 25 °C) i en enkelt periode på op til 2 måneder.

Dato for udtagning fra køleskab: _____

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1305/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Cablivi

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Cablivi 10 mg pulver til injektionsvæske
caplacizumab
i.v.+s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL SOLVENS SPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Solvens til Cablivi

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 ml vand til injektionsvæske

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Cablivi 10 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning caplacizumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Cablivi
3. Sådan skal du bruge Cablivi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Cablivi indeholder det aktive stof caplacizumab. Det bruges til at behandle en episode med **erhvervet trombotisk trombocytopenisk purpura** (aTTP) hos voksne. Det er en sjælden blodstørkningsforstyrrelse, hvor der dannes blodpropper i små blodkar. Disse blodpropper kan blokere blodkar og beskadige hjernen, hjertet, nyrerne eller andre organer. Cablivi forebygger dannelsen af disse blodpropper ved at forhindre blodpladerne i blodet i at klumpe sammen. Derved reducerer Cablivi risikoen for at få en ny episode af aTTP kort tid efter den første.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Cablivi

Brug ikke Cablivi

- hvis du er allergisk over for caplacizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i lægemidlet (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Fortæl din læge hvis du:

- bløder kraftigt under behandling. Din læge kan bede dig om at stoppe behandlingen. Lægen vil fortælle dig, når du kan begynde behandlingen igen.
- bruger blodfortyndende midler som f.eks. vitamin K antagonister, rivaroxaban og apixaban (som behandler blodpropper). Din læge vil beslutte, hvordan du skal behandles.
- bruger trombocytfunktionshæmmende midler som f.eks. aspirin, eller lavmolekylært heparin (som forebygger blodpropper). Din læge vil beslutte, hvordan du skal behandles.

- har en blødningsforstyrrelser som f.eks. hæmofili. Din læge vil beslutte, hvordan du skal behandles.
- har en svært nedsat leverfunktion. Din læge vil beslutte, hvordan du skal behandles.
- skal have en operation eller tandbehandling. Din læge vil beslutte, om det kan udsættes, eller om du skal stoppe med Cablivi før din operation eller tandbehandling.

Børn og unge

Cablivi anbefales ikke til børn under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Cablivi

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, har gjort det for nyligt eller måske planlægger at tage anden medicin.

Fortæl også din læge, hvis du bruger et blodfortyndende lægemiddel som f.eks. vitamin K antagonist, rivaroxaban eller apixaban, som behandler blodpropper, eller trombocytfunktionshæmmende midler som f.eks. aspirin eller lavmolekylært heparin, som forebygger blodpropper.

Graviditet og amning

Fortæl din læge, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid. Det anbefales ikke at bruge Cablivi under graviditet.

Fortæl din læge, hvis du ammer. Din læge vil rådgive dig om, hvorvidt du skal stoppe med at amme eller ikke bruge Cablivi, hvor fordelene af at amme barnet og fordelene af Cablivi for dig tages i betragtning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Cablivi forventes ikke at have indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Cablivi indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder under 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. det er stort set "natriumfrit".

3. Sådan skal du bruge Cablivi

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Behandling med Cablivi igangsættes af en læge, der har erfaring med blodsygdomme.

Den anbefalede behandling er

- **første dosis**
 - 1 hætteglas indsprøjtet i en blodåre af sundhedspersonale
 - lægemidlet vil blive givet før start af plasmaudskiftning
- **efterfølgende doser**
 - 1 hætteglas dagligt som subkutan injektion (under maveskindet)
 - den subkutane injektion vil blive givet efter hver daglig plasmaudskiftning
 - når den daglige plasmaudskiftning er afsluttet, vil din behandling med Cablivi fortsætte i mindst 30 dage med injektion af 1 hætteglas dagligt.

- din læge vil måske bede dig om at fortsætte den daglige behandling, indtil de underliggende tegn på din sygdom er behandlet.

Din læge kan beslutte, at du eller din omsorgsperson kan injicere Cablivi. I sådanne tilfælde vil din læge eller sundhedspersonale træne dig eller din omsorgsperson i at bruge Cablivi.

Brugsanvisning

Første injektion af Cablivi i din blodåre skal gives af sundhedspersonalet. Instruktion til sundhedspersonale om injektion af Cablivi i din blodåre findes i slutningen af indlægssedlen.

Til hver injektion skal der bruges en ny kitpakning til at forberede injektionsopløsningen. Prøv ikke at indsprøjte Cablivi, før du er blevet undervist i det af sundhedspersonalet. Brug aldrig kittet til en anden injektion.

Trin 1 – Rengøring

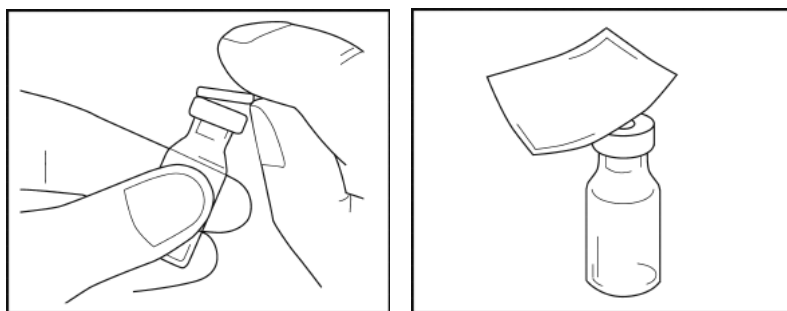
- Vask hænderne grundigt med sæbe og vand.
- Klargør en ren, flad overflade til at lægge kitpakningen på.
- Sørg for, at du har en affaldsbeholder ved hånden.

Trin 2 – Før brug

- Kontrollér at kitpakningen er komplet.
- **Kontrollér udløbsdatoen.** Må ikke anvendes, hvis udløbsdatoen er overskredet.
- Brug ikke kittet, hvis emballagen eller genstandene deri er beskadiget på nogen måde.
- Placer alle kittets dele på den rene, flade overflade.
- Hvis kittet ikke blev opbevaret ved stuetemperatur, skal hætteglasset og injektionssprøjten nå stuetemperatur (15 °C-25 °C) ved at lade dem stå ved stuetemperatur i et par minutter. De må ikke opvarmes på nogen anden måde.

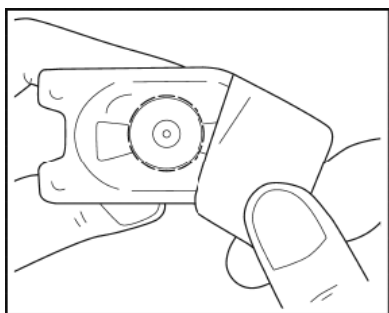
Trin 3 – Desinficer gummiproppen

- Fjern plastikhætten på hætteglasset. Brug ikke hætteglasset, hvis den grønne plastikhætte mangler.
- Rengør den frigjorte gummiprop med en af de medfølgende alkoholservietter og lad den tørre et par sekunder.
- Efter rengøring må gummiproppen ikke berøres og lad den ikke komme i kontakt med andre overflader.

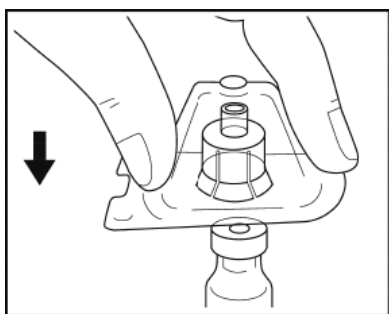


Trin 4 – Fastgørelse af adapteren

- Tag den indpakke hætteglassadapter og fjern beskyttelsespapiret. Lad adapteren blive i den åbne plastikemballage. Rør ikke ved selve adapteren.

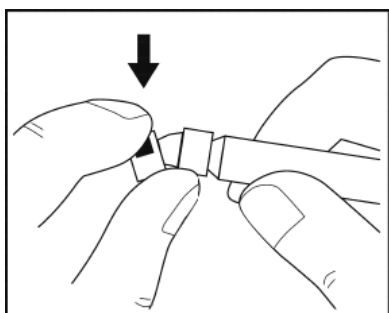


- Placer adapteren over hætteglasset, mens adapteren stadig er i plastikemballagen.
- Tryk fast nedad indtil adapteren klikker på plads, og adapterens spids går gennem hætteglasproppen. Lad adapteren sidde i hætteglasset **med plastikemballagen**.



Trin 5 – Klargøring af injektionssprøjten

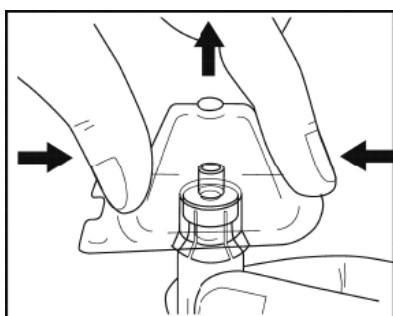
- Hold injektionssprøjten i den ene hånd og knæk den hvide hætte af med den anden hånd.
- Brug ikke injektionssprøjten, hvis den hvide hætte mangler, sidder løst eller er beskadiget.



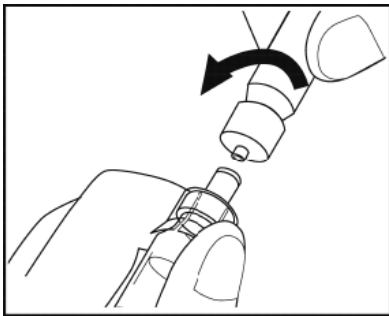
- **Rør ikke** ved injektionssprøjten spids, og lad den ikke komme i kontakt med andre overflader.
- Læg injektionssprøjten på den rene, flade overflade.

Trin 6 – Forbind injektionssprøjten med adapter og hætteglas

- Tag hætteglasset med den påsatte adapter.
- Fjern plastikemballagen fra adapteren ved at holde hætteglasset med den ene hånd, trykke på siderne af adapteremballagen med den anden hånd og løft derefter emballagen opad. Sørg for, at adapteren ikke løsnes fra hætteglasset.

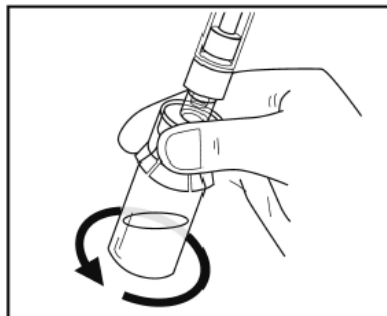
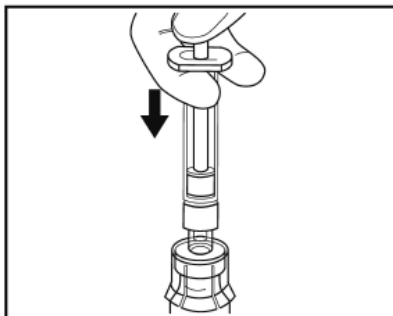


- Hold adapteren med det påsatte hætteglas med den ene hånd. Sæt spidsen af injektionssprøjten på hætteglasadapteren.
- Lås forsigtigt injektionssprøjten på hætteglasset ved at dreje den med uret til der føles modstand.



Trin 7 – Klargør opløsningen

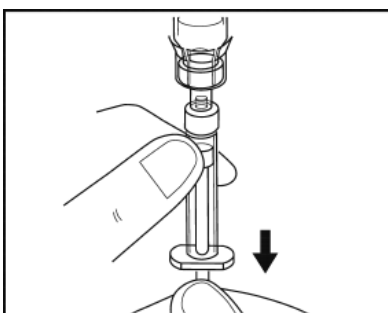
- Lad hætteglasset stå lodret på overfladen med injektionssprøjten pegende nedad.
- Pres langsomt injektionssprøjten stempel ned, indtil injektionssprøjten er tom. Fjern ikke injektionssprøjten fra hætteglasset.
- Stadig med injektionssprøjten tilsluttet hætteglasadapteren, svinges hætteglasset med den tilsluttede injektionssprøjte forsigtigt rundt, indtil pulveret er opløst. Undgå skumdannelse. **Ryst ikke** hætteglasset.



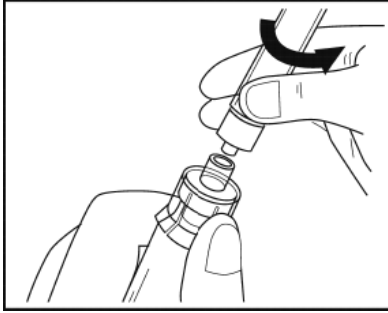
- Lad hætteglasset med tilsluttet injektionssprøjte stå på overfladen i **5 minutter** ved stuetemperatur, for at lade opløsningen blive helt opløst. Stemplet kan gå op igen af sig selv – det er helt normalt.
- Gå straks til trin 8 efter disse 5 minutter.

Trin 8 – Træk opløsningen op

- **Kontroller opløsningen** for partikler. Alt pulver skal være opløst, og opløsningen skal være klar.
- Pres langsomt injektionssprøjten stempel helt ned.
- Vend det hele – hætteglas, adapter og injektionssprøjte – på hovedet.
- Mens det holdes lodret, trækkes stemplet op for at overføre hele opløsningen til injektionssprøjten. Det må ikke rystes.



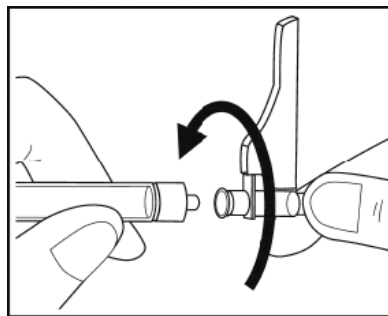
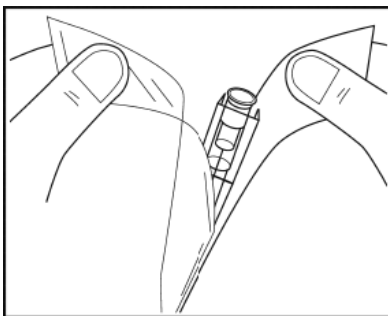
Trin 9 – Klargør injektionssprøjten til administration



- Vend det hele – hætteglas, adapter og injektionssprøjte – tilbage igen (med sprøjten øverst). Adskil den fyldte injektionssprøjte fra adapteren ved at holde adapteren i en hånd og forsigtigt dreje injektionssprøjten mod uret.
- Læg hætteglasset og den fastgjorte adapter i den udleverede affaldsbeholder.
- **Rør ikke** ved injektionssprøjtes spids, og lad den ikke røre overfladen. Læg injektionssprøjten på den rene, flade overflade.
- Gå til trin 10 for at injicere caplacizumab under maveskindet. Anvisninger til sundhedspersonalet om injektion af Cablivi i din blodåre findes i slutningen af indlægssedlen.

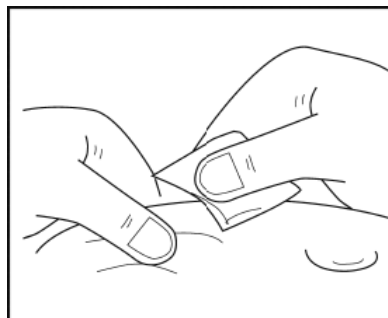
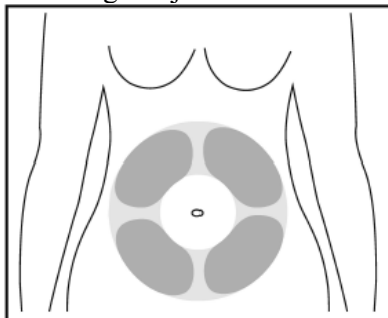
Trin 10 – Fastgør kanylen

- Pak kanylen ud ved at fjerne beskyttelsepapiret fra kanyleemballagen og tag kanylen med beskyttelseshætten ud.



- Uden at fjerne kanylehætten, fastgøres kanylen til injektionssprøjten ved at dreje med uret til der føles modstand.
- Træk kanylebeskyttelseshylsteret tilbage.
- **Kontrollér indholdet af injektionssprøjten.** Brug ikke medicinen, hvis du kan se uklarheder, klumper eller andet, der ser unormalt ud. Kontakt din læge eller sygeplejerske, hvis dette sker.

Trin 11 – Klargør injektionsstedet til injektion under huden

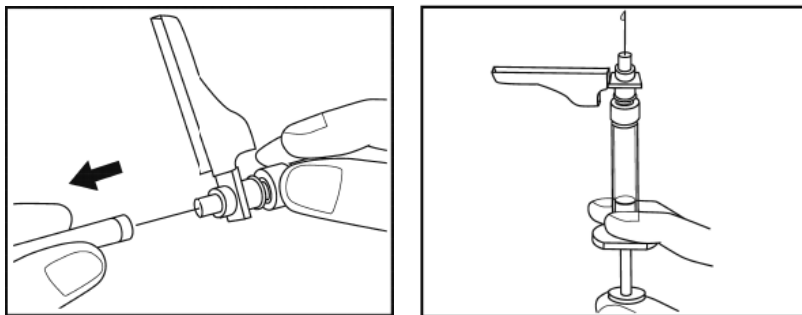


- Vælg et passende sted ("injektionssted") på din mave til injektion under huden. Undgå området omkring navlen. Vælg et andet injektionssted end det, du har brugt den foregående dag, så huden kan komme sig efter injektionen.

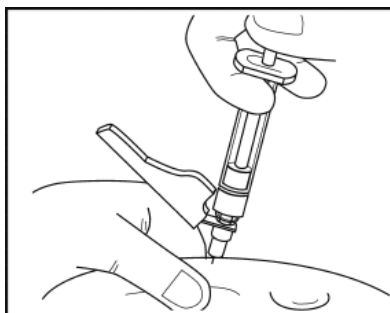
- Brug den anden alkoholserviet til at rense det injektionssted, du har valgt.

Trin 12 – Administration

- Fjern forsigtigt beskyttelseshætten fra kanylen og smid den væk. Sørg for, at kanylen ikke rører ved noget før injektionen.
- Hold injektionssprøjten i øjenhøjde med kanylen pegende opad.
- Fjern eventuelle luftbobler ved at banke let på siden af injektionssprøjten med din finger, så boblerne stiger op mod spidsen. Tryk derefter langsomt på stemplet, indtil der kommer lidt væske ud af kanylen.
- Knib forsigtigt den rensede hud mellem din tommelfinger og pegefinger, så der kommer en fold.



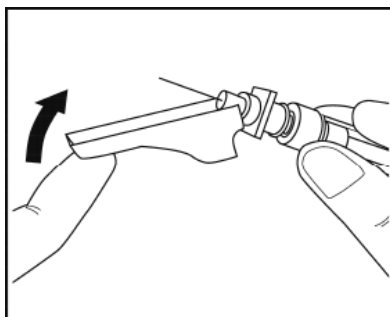
- Hold fast i hudfolden under hele injektionen.
- Indfør hele kanylens længde i hudfolden i en vinkel som vist på illustrationen.
- Tryk stemplet så langt ned, som det kan komme.



- Træk kanylen ud af huden i den samme vinkel, som den blev indført. Gnid ikke på injektionsstedet.

Trin 13 – Efter administration

- Straks efter injektionen sættes kanylebeskyttelseshylsteret over kanylen til det klikker på plads.



- Læg injektionssprøjten med kanyle i affaldsbeholderen.

Hvis du har brugt for meget Cablivi

En overdosis er usandsynlig, da et hætteglas kun indeholder en enkelt dosis. Fortæl din læge, hvis du tror, at du har fået en overdosis.

Hvis du har glemt at bruge Cablivi

Hvis du glemmer en dosis, skal du stadig tage den, hvis det er inden for 12 timer i forhold til det planlagte tidspunkt. Hvis der er gået mere end 12 timer siden dosis skulle have været givet, må du ikke tage den manglende dosis, men du skal injicere næste dosis til sædvanlig tid.

Hvis du holder op med at bruge Cablivi

For at få mest mulig gavn af din behandling er det vigtigt at bruge Cablivi som ordineret og så længe, som din læge siger, du skal bruge det. Tal med din læge, før du stopper behandlingen, da et for tidligt stop kan betyde at din sygdom vender tilbage.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt straks din læge, hvis en af følgende alvorlige bivirkninger opstår.

Langvarig eller kraftig blødning.

Din læge kan beslutte at holde dig under tættere overvågning eller ændre din behandling.

Bivirkninger i et klinisk studie er rapporteret med følgende hyppigheder:

Meget almindelig, kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- blødende gummer
- feber
- træthed
- hovedpine
- næseblod
- nældefeber

Almindelig, kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- blødning fra øjet
- opkast med blod
- blod i afføring
- sort, tjæreagtig afføring
- blødning fra maven
- blødende hæmorider
- blødning fra endetarmen
- reaktioner på injektionsstedet: Udslæt, kløe og blødning
- blødning i hjernen set ved hurtigt opstået svær hovedpine, opkastning, nedsat bevidsthedsniveau, feber, undertiden krampeanfald og nakkestivhed eller nakkesmerter
- muskelsmerter
- slagtilfælde
- blod i urinen
- perioder med kraftig blødning
- vaginal blødning
- ophostning af blod
- kortåndethed

- blå mærker

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Cablivi kan opbevares ved en temperatur på højst 25 °C i en enkelt periode på op til 2 måneder, men ikke efter udløbsdatoen. Sæt ikke Cablivi tilbage i køleskabet efter opbevaring ved stuetemperatur. Må aldrig udsættes for temperaturer over 30 °C.

Brug ikke Cablivi, hvis du bemærker partikler eller misfarvning før administration.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Cablivi indeholder

- **hætteglas med pulver**
 - Aktivt stof: caplacizumab.
Hvert hætteglas indeholder 10 mg caplacizumab.
 - Øvrige indholdsstoffer: saccharose, citronsyre vandfri, trinatriumcitratdihydrat og polysorbat 80.
- **fyldt injektionssprøjte**
Den fyldte injektionssprøjte indeholder 1 ml vand til injektionsvæske.

Udseende og pakningsstørrelser

Cablivi leveres som:

- et hvidt pulver til injektionsvæske, opløsning i et glashætteglas, og
 - vand til injektionsvæske i en fyldt injektionssprøjte til at opløse pulveret
- Efter opløsning af pulveret i solvensen er opløsningen klar, farveløs eller let gullig.

Cablivi fås som

- enkeltstyks pakning indeholdeende 1 hætteglas med caplacizumab-pulver, 1 fyldt injektionssprøjte med solvens, 1 hætteglasadapter, 1 kanyle og 2 alkoholservietter.
- flerstyks pakning indeholdende 7 enkeltstyks pakninger.
- flerstyks pakning som hver indeholder 7 hætteglas med caplacizumab-pulver, 7 fyldte injektionssprøjter med solvens, 7 hætteglasadaptere, 7 kanyler og 14 alkoholservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Lietuva
UAB «SANOFI-AVENTIS LIETUVA»
Tel: +370 5 2755224

България
Sanofi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

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

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

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

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

Malta
Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

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

Nederland
sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

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

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

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

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

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

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

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

Hrvatska
sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

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

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

Slovenija
sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: +39 059 349 811

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Den intravenøse bolusinjektion med Cablivi, der gives i starten af behandlingen, skal administreres af sundhedspersonalet. Klargøring af en dosis Cablivi til intravenøs injektion skal udføres på samme måde som til en subkutan injektion (se Brugsanvisning, trin 1 til 9, i punkt 3).

Cablivi kan administreres intravenøst ved at forbinde den klargjorte injektionssprøjte til standard Luer lock af IV linjer eller med en egnet kanyle. Linjen kan skylles med 0,9 % natriumklorid.