

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cablivi 10 mg pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis de pó contém 10 mg de caplacizumab*.

Cada seringa pré-cheia de solvente contém 1 ml de água para preparações injetáveis.

* Caplacizumab é um nanocorpo humanizado bivalente produzido por tecnologia de ADN recombinante em *Escherichia coli*.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

Pó branco liofilizado.

O solvente é um líquido límpido e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Cablivi é indicado para o tratamento de adultos que tenham um episódio de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida (PTTa), em conjunto com plasmaférese e imunossupressão.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Cablivi deverá ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência no tratamento de doentes com microangiopatias trombóticas.

Posologia

Primeira dose

Injeção intravenosa de 10 mg de caplacizumab antes de plasmaférese.

Doses subsequentes

Administração subcutânea diária de 10 mg de caplacizumab após conclusão de cada plasmaférese durante o período de tratamento de plasmaférese diário, seguida de uma injeção subcutânea diária de 10 mg de caplacizumab durante 30 dias após parar o tratamento de plasmaférese diário.

Se no fim deste período existir evidência de doença imunológica não resolvida, recomenda-se a otimização do regime com imunossuppressores e continuar a administração subcutânea diária de 10 mg de caplacizumab até que os sinais da doença imunológica subjacente sejam resolvidos (por ex., normalização mantida do nível de atividade de ADAMTS13).

No programa de desenvolvimento clínico, o caplacizumab foi administrado diariamente até 65 dias. Não estão disponíveis dados de repetição de tratamento com caplacizumab.

Doses esquecidas

Se uma dose de Cablivi for esquecida, pode ser administrada no prazo de 12 horas. Se tiverem passado mais de 12 horas desde a hora em que a dose deveria ter sido administrada, a dose em falta NÃO deverá ser administrada e a dose seguinte deverá ser administrada conforme o calendário posológico habitual.

Populações especiais

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste posológico para doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste posológico para doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2). Ver secção 4.4 para considerações especiais em doentes com compromisso hepático grave.

Idosos

Embora a experiência com a utilização de caplacizumab na população idosa seja limitada, não existem evidências que sugiram que o ajuste posológico ou precauções especiais sejam necessários para doentes idosos (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e a eficácia de caplacizumab na população pediátrica não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

A primeira dose de Cablivi deve ser administrada sob a forma de uma injeção intravenosa. As doses subsequentes deverão ser administradas por injeção subcutânea no abdómen.

As injeções na área em redor do umbigo devem ser evitadas e não devem ser administradas injeções consecutivas no mesmo quadrante abdominal.

Os doentes ou cuidadores podem injetar o medicamento após formação adequada sobre a técnica de injeção subcutânea.

Para instruções acerca da reconstituição do Cablivi antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hemorragia

Hemorragia ativa clinicamente significativa

Em caso de hemorragia ativa clinicamente significativa, o tratamento com Cablivi deverá ser interrompido. Se necessário, deverá ser considerada a utilização de concentrado de fator von Willebrand para corrigir a hemostase. Cablivi apenas deverá ser reiniciado por conselho de um médico com experiência no tratamento de microangiopatias trombóticas.

Aumento do risco de hemorragia

No contexto de uso concomitante de anticoagulantes orais ou dose elevada de heparina

Devido ao potencial aumento do risco de hemorragia, iniciar ou continuar o tratamento com anticoagulantes orais ou dose elevada de heparina requer uma avaliação de benefício/risco e monitorização clínica atenta.

No contexto de uso concomitante de agentes antiplaquetários e/ou heparina de baixo peso molecular (HBPM)

Embora não tenha sido observado o aumento do risco de hemorragia em ensaios clínicos, o tratamento concomitante com agentes antiplaquetários e/ou HBPM requer uma avaliação de benefício/risco e monitorização clínica atenta.

Em doentes com coagulopatias

Devido ao potencial aumento do risco de hemorragia, a utilização de Cablivi em doentes com coagulopatias subjacentes (por ex., hemofilia, outras deficiências de fatores de coagulação) deve ser acompanhada por monitorização clínica atenta.

Em doentes que se submetem a cirurgia

Se um doente se submeter a cirurgia eletiva ou a um procedimento odontológico, o doente deverá ser aconselhado a informar o médico ou dentista que está a utilizar Cablivi, e o tratamento deverá ser interrompido pelo menos 7 dias antes da intervenção planeada. O doente também deverá notificar o médico que supervisiona o tratamento com Cablivi sobre o procedimento planeado.

Se for necessária cirurgia de emergência, a utilização do concentrado de fator von Willebrand poderá ser considerada para uma correta hemostase.

Compromisso hepático grave

Não foi conduzido nenhum estudo formal com caplacizumab em doentes com compromisso hepático agudo ou crónico grave e não estão disponíveis quaisquer dados relativamente à utilização de caplacizumab nestas populações. A utilização de Cablivi nesta população requer uma avaliação de benefício/risco e uma monitorização clínica atenta.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação que avaliem o uso de caplacizumab com anticoagulantes orais (por ex., antagonistas da vitamina K, anticoagulantes orais diretos [ACOD], tais como, inibidores da trombina ou inibidores de fator Xa) ou dose elevada de heparina (Ver secção 4.4 *No contexto de utilização concomitante de anticoagulantes orais ou dose elevada de heparina*).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não há dados sobre a utilização de caplacizumab em mulheres grávidas. Estudos em porquinhos-da-índia não mostraram qualquer efeito do caplacizumab nas fêmeas ou nos fetos (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Cablivi durante a gravidez.

Aleitamento

Não existem dados sobre a utilização de caplacizumab em mulheres a amamentar. Desconhece-se se o caplacizumab é excretado no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para a criança. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Os efeitos do caplacizumab sobre a fertilidade nos humanos não são conhecidos. Em estudos toxicológicos em animais, não foi observado qualquer impacto de caplacizumab nos parâmetros de fertilidade nos machos e nas fêmeas (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Cablivi sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes em ensaios clínicos foram epistaxe, cefaleia e hemorragia gengival. A reação adversa grave mais frequente foi epistaxe.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas são listadas abaixo segundo a base de dados MedDRA de classes de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Enfarte cerebral
Afeções oculares		Hemorragia ocular*
Vasculopatias		Hematoma*
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Epistaxe*	Dispneia, hemoptise*
Doenças gastrointestinais	Hemorragia gengival*	Hematemese*, hematoquezia, melena*, hemorragia gastrointestinal superior*, hemorragia hemorroidal*, hemorragia retal*, hematoma da parede abdominal*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Urticária	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Mialgia
Doenças renais e urinárias		Hematúria*
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Menorragia*, hemorragia vaginal*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia, fadiga	Hemorragia no local da injeção*, prurido no local da injeção, eritema no local da injeção, reação no local da injeção
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Hemorragia subaracnoideia*

*Acontecimentos hemorrágicos: ver abaixo

Descrição de reações adversas selecionadas

Hemorragia

Em estudos clínicos, ocorreram acontecimentos hemorrágicos em diferentes sistemas do corpo, independentemente da duração do tratamento. Embora em alguns casos estes acontecimentos tivessem sido graves e tivessem obrigado a cuidados médicos, a maioria foi autolimitada e todos foram

resolvidos. Em caso de hemorragia ativa clinicamente significativa, considere as ações delineadas nas seções 4.4 e 4.9.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, com base na ação farmacológica de caplacizumab, existe o potencial para um aumento do risco de hemorragia. Recomenda-se uma monitorização atenta para sinais e sintomas de hemorragia. (Ver secção 4.4.)

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros agentes antitrombóticos, código ATC: **B01AX07**.

Mecanismo de ação

Caplacizumab é um nanocorpo humanizado bivalente que consiste em duas unidades humanizadas idênticas (PMP12A2hum1), geneticamente ligadas por uma cadeia da 3-alanina, que visa o domínio A1 do fator von Willebrand e inibe a interação entre o fator von Willebrand e as plaquetas. Como tal, o caplacizumab previne a adesão plaquetária excessiva mediada pelo fator von Willebrand, que é característica da PTTa. Também afeta a disposição do fator von Willebrand, conduzindo a reduções transitórias dos níveis totais de antigénio do fator von Willebrand e à redução concomitante de níveis de fator VIII:C durante o tratamento.

Efeitos farmacodinâmicos

Inibição-alvo

O efeito farmacológico de caplacizumab na inibição-alvo foi avaliado utilizando dois biomarcadores para a atividade do fator von Willebrand; agregação plaquetária induzida por ristecetina (APIR) e cofator de ristocetina (CORI). A inibição total da agregação plaquetária mediada pelo fator von Willebrand por caplacizumab é indicada pela descida dos níveis de APIR e CORI abaixo dos 10% e 20%, respetivamente. Todos os estudos clínicos com caplacizumab demonstraram descidas rápidas nos níveis de APIR e/ou CORI após o início do tratamento, com recuperação para níveis de situação basal após 7 dias da descontinuação. A dose subcutânea de 10 mg em doentes com PTTa desencadeou a inibição total da agregação plaquetária mediada pelo fator von Willebrand, conforme evidenciada pelos níveis de CORI de <20% durante o período de tratamento.

Disposição-alvo

O efeito farmacológico de caplacizumab na disposição-alvo foi medido utilizando o antigénio do fator von Willebrand e atividade de coagulação do fator VIII (fator VIII:C) como biomarcadores. Após administração repetida de caplacizumab, foi observada uma diminuição de 30% - 50% nos níveis de antigénio do fator von Willebrand em estudos clínicos, atingindo um máximo num período de 1 - 2 dias de tratamento. Porque o fator von Willebrand atua como um transmissor para o fator VIII, níveis reduzidos de antigénio do fator von Willebrand resultaram numa redução semelhante nos níveis do fator VIII:C. Os níveis de antigénio do fator von Willebrand e do FVIII:C foram transitórios e regressaram à situação basal após cessação do tratamento.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança de caplacizumab em adultos com um episódio de PTTa foram estabelecidas em 2 estudos aleatorizados e controlados: Estudo de Fase III ALX0681-C301 “HERCULES” e estudo de Fase II ALX-0681-2.1/10 “TITAN”.

Eficácia

Estudo ALX0681-C301

Neste estudo em dupla ocultação, controlado por placebo, os doentes com um episódio de PTTa foram aleatorizados 1:1 para receber caplacizumab ou placebo em adição à plasmaférese diária e imunossupressão. Os doentes receberam uma injeção intravenosa em bólus única de 10 mg de caplacizumab ou placebo antes da primeira plasmaférese do estudo. Esta foi seguida por injeções subcutâneas diárias de 10 mg de caplacizumab ou placebo após a conclusão de cada plasmaférese durante o período de plasmaférese diária e durante 30 dias daí em diante. Se, no fim deste período de tratamento havia evidência de atividade da doença subjacente persistente (indicadora de um risco eminente de recorrência), o tratamento podia ser alargado semanalmente durante um máximo de 4 semanas, juntamente com otimização de imunossupressão. Se uma recorrência ocorresse durante o tratamento com o medicamento do estudo, os doentes eram mudados para caplacizumab em regime aberto. Foram novamente tratados durante a plasmaférese diária e durante 30 dias daí em diante. Se no fim deste período de tratamento houve evidência de doença subjacente contínua, o tratamento em regime aberto com caplacizumab poderia ser alargado semanalmente durante um máximo de 4 semanas, juntamente com a otimização da imunossupressão. Os doentes foram seguidos durante 1 mês após descontinuação do tratamento. Em caso de recorrência durante o período de seguimento (ou seja, após todo o tratamento com o medicamento do estudo ter terminado) não haveria reiniciação do medicamento do estudo e a recorrência seria tratada de acordo com os cuidados habituais.

Neste estudo, 145 doentes com um episódio de PTTa foram aleatorizados (72 para caplacizumab e 73 para placebo). A idade dos doentes variava entre os 18 e os 79 anos, com uma média de 46 anos. Metade dos doentes estavam a ter o seu primeiro episódio de PTTa. As características da doença na situação basal eram típicas da PTTa.

A duração média do tratamento com caplacizumab no período de dupla ocultação foi de 35 dias.

O tratamento com caplacizumab resultou numa redução estatisticamente significativa na resposta de tempo até à contagem plaquetária ($p < 0,01$). Os doentes tratados com caplacizumab tiveram uma probabilidade 1,55 superior de atingir a resposta de contagem plaquetária em qualquer ponto no tempo, em comparação com os doentes tratados com placebo.

O tratamento com caplacizumab resultou numa redução de 74% no endpoint composto da percentagem de doentes com morte relacionada com a PTTa (0/72; placebo 3/73), exacerbação de PTTa (3/72; placebo 28/73) ou menos pelos um acontecimento tromboembólico major durante o tratamento com o medicamento do estudo (6/72; placebo 6/73) ($p < 0,0001$). Não ocorreram quaisquer mortes no grupo do caplacizumab e ocorreram 3 mortes no grupo placebo durante o período de tratamento com o medicamento do estudo.

A proporção de doentes com uma recorrência de PTTa (exacerbação ou recaída) no período global do estudo (incluindo os 28 dias de seguimento após descontinuação do tratamento com o medicamento do estudo) foi 67% inferior no grupo do caplacizumab (9/72; recorrência: 6/72) comparado com o grupo do placebo (28/73; recorrência 0/73) ($p < 0,001$).

Nenhum doente tratado com caplacizumab (0/72) foi refratário ao tratamento (definido com ausência de duplicação de contagem plaquetária após 4 dias de tratamento padrão e LDH elevada) em comparação com três doentes tratados com placebo (3/73).

O tratamento com caplacizumab reduziu o número médio de dias de plasmaférese, o volume de plasma utilizado, o tempo médio de internamento hospitalar na unidade de cuidados intensivos e uma extensão média de hospitalização durante o período de tratamento com o medicamento do estudo.

		Placebo	Caplacizumab
Número de dias da plasmaférese (dias)	N Média (EP)	73 9,4 (0,81)	71 5,8 (0,51)
Total do volume de plasma utilizado (litro)	N Média (EP)	73 35,93 (4,17)	71 21,33 (1,62)
Duração da hospitalização (dias)	N Média (EP)	73 14,4 (1,22)	71 9,9 (0,70)
Número de dias na UCI	N Média (EP)	27 9,7 (2,12)	28 3,4 (0,40)

N: número de doentes avaliados EP: Erro padrão; UCI Unidade de Cuidados Intensivos

Imunogenicidade

Em estudos clínicos, até 9% dos doentes desenvolveram anticorpos antimedicação (AAM) emergentes do tratamento. Não foi observado qualquer impacto na eficácia clínica e não foram encontrados quaisquer acontecimentos adversos associados a estas respostas AAM.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com caplacizumab em um ou mais subgrupos da população pediátrica com PTTa (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de caplacizumab foi investigada em indivíduos saudáveis após perfusões intravenosas únicas e após injeções subcutâneas únicas e repetidas. A farmacocinética em doentes com PTTa foi investigada após injeções intravenosas únicas e subcutâneas repetidas.

A farmacocinética de caplacizumab apresenta-se como não proporcional à dose, conforme caracterizada pela disposição medida pelo alvo. Em voluntários saudáveis que receberam 10 mg de caplacizumab por via subcutânea uma vez por dia, a concentração máxima foi observada às 6-7 horas após a dose e o estado de equilíbrio foi atingido após a primeira administração, com acumulação mínima.

Absorção

Após a administração subcutânea, caplacizumab é rápida e quase completamente absorvido (estimativa de $F > 0,901$) na circulação sistémica.

Distribuição

Após a absorção, caplacizumab liga-se ao alvo e distribui-se a órgãos bem perfundidos. Em doentes com PTTa o volume central de distribuição foi calculado nos 6,33 L.

Biotransformação/Eliminação

A farmacocinética de caplacizumab depende da expressão do fator von Willebrand alvo. Níveis mais altos de antigénio do fator von Willebrand, tais como em doentes com PTTa, aumentam a fração do complexo do medicamento-alvo retido na circulação. A $t_{1/2}$ de caplacizumab é, por conseguinte, dependente da concentração e do nível-alvo. Assume-se que o caplacizumab ligado ao alvo é catabolizado no fígado, enquanto que se assume que o caplacizumab não ligado é eliminado por via renal.

Características nos grupos específicos

A farmacocinética de caplacizumab foi determinada utilizando uma análise farmacocinética da população em dados farmacocinéticos agrupados. O peso corporal foi alometricamente incluído no

modelo. As diferenças nas diferentes subpopulações foram investigadas. Nas populações estudadas; o sexo, idade, grupo sanguíneo e raça não afetaram a farmacocinética de caplacizumab.

ICompromisso hepático ou renal

Não foi conduzido qualquer estudo formal sobre o efeito de compromisso hepático ou renal na farmacocinética de caplacizumab. No modelo de FC/FD populacional, a função renal (CRCL) teve um efeito estatisticamente significativo que resultou no aumento limitado na exposição prevista (AUC_{ss}) no compromisso renal grave. Em estudos clínicos de doentes com PTTa, os doentes com compromisso renal não mostraram risco adicional de acontecimentos adversos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Consistentes com o seu modo de ação, estudos de toxicologia de caplacizumab mostraram um aumento da tendência de hemorragia em porquinhos-da-índia (tecido subcutâneo hemorrágico nos locais das injeções) e macacos cynomolgus (tecido subcutâneo hemorrágico nos locais das injeções, hemorragia nasal, hemorragia menstrual exagerada, hematoma nos locais de manuseamento dos animais ou dos procedimentos experimentais, hemorragia prolongada nos locais das injeções). Adicionalmente, foram observadas diminuições relacionadas com a farmacologia do antigénio do fator von Willebrand, e conseqüentemente do fator VIII:C, em macacos cynomolgus e, em menor grau para o fator VIII:C, em porquinhos-da-índia.

Foi realizado um estudo sobre o desenvolvimento embrio-fetal em porquinhos-da-índia, sem sinais notificados de toxicidade. Um estudo toxicocinético de seguimento em fêmeas de porquinho-da-índia grávidas avaliou a exposição de caplacizumab nas fêmeas e nos fetos. Os resultados indicaram exposição de caplacizumab nas fêmeas e, em menor grau, nos fetos, sem quaisquer efeitos notificados no desenvolvimento fetal. A exposição fetal a caplacizumab em primatas e nos humanos permanece incerta, já que não se pensa que as proteínas desprovidas de uma parte da Fc passem livremente a barreira da placenta.

Não foram realizados quaisquer estudos para avaliar o potencial mutagénico de caplacizumab, já que esses testes não são relevantes para agentes biológicos. Com base na avaliação de risco de carcinogenicidade, não foi considerado necessário a realização de estudos dedicados a essa área.

Não foram realizados estudos em animais que avaliem os efeitos de caplacizumab na fertilidade nos machos e nas fêmeas. Nos testes de toxicidade de dose repetida em macacos *cynomolgus*, não foi observado qualquer impacto do caplacizumab nos parâmetros de fertilidade nos machos (tamanho dos testículos, função do esperma, análise histopatológica dos testículos e do epidídimo) e nas fêmeas (análise histopatológica dos órgãos reprodutores, citologia vaginal periódica).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

Sacarose

Ácido cítrico anidro

Citrato Trissódico di-hidratado

Polissorbato 80

Solvente

Água para preparações injetáveis.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, Cablivi não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir
4 anos.

Solução reconstituída

Foi demonstrada estabilidade química e física em utilização até 4 horas a 25 °C.

Do ponto de vista microbiológico, exceto se o método de reconstituição excluir o risco de contaminação microbiana, o produto deverá ser utilizado imediatamente.

Se não for usado imediatamente, os tempos e condições de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Cablivi pode ser conservado a uma temperatura não superior a 25 °C durante um período único até 2 meses, mas não para além do prazo de validade. Não devolva Cablivi à conservação refrigerada depois de ser conservado à temperatura ambiente.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Pó

Frasco para injetáveis (vidro de tipo I) com uma rolha (borracha de butilo), um selo (alumínio) e uma tampa (polipropileno) contendo 10 mg de caplacizumab.

Solvente

Seringa pré-cheia (cartucho de vidro de tipo I fechado com rolha de borracha de bromobutil) com 1 ml de água para preparações injetáveis.

Tamanho da embalagem

- Embalagem individual contendo 1 frasco para injetáveis com pó, 1 seringa pré-cheia com solvente, 1 adaptador de frasco para injetáveis, 1 agulha hipodérmica (calibre 30) e 2 compressas com álcool
- Embalagem múltipla contendo 7 embalagens individuais
- Embalagem multidose contendo 7 frascos para injetáveis com pó, 7 seringas pré-cheias com solvente, 7 adaptadores de frasco para injetáveis, 7 agulhas hipodérmicas (calibre 30) e 14 compressas com álcool.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Para a administração intravenosa e subcutânea, reconstitua o pó contido no frasco para injetáveis utilizando o adaptador de frasco para injetáveis e todo o solvente na seringa pré-cheia. O solvente deve ser adicionado lentamente e misturado de forma suave para evitar criar espuma na solução. Deixe que o frasco para injetáveis com a seringa ligada fique numa superfície durante 5 minutos à temperatura ambiente.

A solução reconstituída é límpida, incolor ou ligeiramente amarelada. Tem de ser inspecionada visualmente para a existência de partículas. Não utilize a solução se apresentar partículas.

Transfira todo o volume da solução reconstituída novamente para a seringa de vidro e administre imediatamente todo o volume da seringa (ver secção 6.3).

Cablivi destina-se apenas a utilização única. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 31 de agosto de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Richter-Helm BioLogics GmbH & Co. KG

Dengelsberg

24796 Bovenau

Alemanha

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Ablynx NV

Technologiepark 21

9052 Zwijnaarde

Bélgica

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do nº 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer actualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular de AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento do Cablivi em cada Estado-Membro, o Titular de Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) deverá chegar a acordo com as Autoridades Nacionais Competentes relativamente ao conteúdo e formato do cartão de alerta do doente, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos.

O TAIM deve assegurar que, em cada Estado Membro onde o Cablivi é comercializado, todos os doentes/cuidadores que se espera que utilizem Calibri, recebam o seguinte cartão de alerta do doente, que deverá conter a seguinte mensagem-chave:

- para minimizar o risco de episódio de hemorragia grave, particularmente em situações de emergência (p. ex. acidente), informar os médicos sobre o bloqueio terapêutico do Fator von Villebrand.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERNA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cablivi 10 mg pó e solvente para solução injetável
caplacizumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada frasco para injetáveis de pó contém 10 mg de caplacizumab.
Cada seringa pré-cheia de solvente contém 1 ml de água para preparações injetáveis.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sacarose, ácido cítrico anidro, citrato trissódico di-hidratado, polissorbato 80.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Conteúdo:

1 frasco para injetáveis com pó
1 seringa com solvente
1 adaptador de frasco para injetáveis esterilizado
1 agulha esterilizada
2 compressas com álcool

Conteúdo:

7 frascos para injetáveis com pó
7 seringas com solvente
7 adaptadores de frasco para injetáveis esterilizado
7 agulhas esterilizadas
14 compressas com álcool

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via intravenosa e subcutânea
Apenas para utilização única

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C). Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Cablivi pode ser conservado à temperatura ambiente (não superior a 25 °C) durante um período único até 2 meses.

Data de remoção do frigorífico: _____

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde, Bélgica

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Cablivi

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERNA

Embalagem múltipla (contém *Blue Box*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cablivi 10 mg pó e solvente para solução injetável
caplacizumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada frasco para injetáveis de pó contém 10 mg de caplacizumab.
Cada seringa pré-cheia de solvente contém 1 ml de água para preparações injetáveis.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sacarose, ácido cítrico anidro, citrato trissódico di-hidratado, polissorbato 80.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Embalagem múltipla: 7 embalagens de 1 *kit* de dose única

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única
Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via intravenosa e subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C). Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Cablivi pode ser conservado à temperatura ambiente (não superior a 25 °C) durante um período único até 2 meses.

Data de remoção do frigorífico: _____

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Bélgica

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1305/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Cablivi

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INTERNA

Embalagem múltipla (sem *Blue Box*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cablivi 10 mg pó e solvente para solução injetável
caplacizumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada frasco para injetáveis de pó contém 10 mg de caplacizumab.
Cada seringa pré-cheia de solvente contém 1 ml de água para preparações injetáveis.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sacarose, ácido cítrico anidro, citrato trissódico di-hidratado, polissorbato 80.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injectável

Conteúdo:

- 1 frasco para injetáveis com pó
- 1 seringa com solvente
- 1 adaptador de frasco para injetáveis esterilizado
- 1 agulha esterilizada
- 2 compressas com álcool

Os componentes de uma embalagem múltipla não podem ser vendidos separadamente

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via intravenosa e subcutânea
Apenas para utilização única

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C). Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Cablivi pode ser conservado à temperatura ambiente (não superior a 25 °C) durante um período único até 2 meses.

Data de remoção do frigorífico: _____

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Bélgica

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1305/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Cablivi

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Cablivi 10 mg pó para uso injetável
caplacizumab
IV e SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

ETIQUETA DA SERINGA DE SOLVENTE

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para Cablivi

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml de água para preparações injetáveis

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Cablivi 10 mg pó e solvente para solução injetável caplacizumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Cablivi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Cablivi
3. Como utilizar Cablivi
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Cablivi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Cablivi e para que é utilizado

Cablivi contém a substância ativa caplacizumab. É utilizado para tratar um episódio de **púrpura trombocitopénica trombótica adquirida (PTTa)** em adultos. Esta é uma doença de coagulação sanguínea rara na qual se formam coágulos nos pequenos vasos sanguíneos. Estes coágulos podem bloquear os vasos sanguíneos e danificar o cérebro, o coração, os rins e outros órgãos. Cablivi previne a formação destes coágulos impedindo que as plaquetas no sangue se agreguem. Ao fazê-lo, o Cablivi reduz o risco de ter outro episódio de PTTa pouco tempo após o primeiro.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Cablivi

Não utilize Cablivi

- se tem alergia ao caplacizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)

Advertências e precauções

Informe o seu médico se:

- sangrar excessivamente durante o tratamento. O seu médico poderá pedir-lhe que pare o tratamento. O médico irá dizer-lhe quando pode iniciar novamente o tratamento.
- está a utilizar anticoagulantes tais como antagonistas da vitamina K, rivaroxaban, apixaban (que tratam os coágulos sanguíneos). O seu médico irá decidir como deve ser tratado.
- está a utilizar agentes antiplaquetários como aspirina, ou heparina de baixo peso molecular (que previnem os coágulos sanguíneos). O seu médico irá decidir como deve ser tratado.
- tiver uma doença hemorrágica como hemofilia. O seu médico irá decidir como deve ser tratado.
- tiver função hepática gravemente reduzida. O seu médico irá decidir como deve ser tratado.

- vier a ser submetido a uma operação ou tratamento dentário. O seu médico irá decidir se pode ser adiado ou se deverá parar de tomar Cablivi antes da cirurgia ou tratamento dentário.

Crianças e adolescentes

Cablivi não é recomendado para crianças com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e Cablivi

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Informe também o seu médico se estiver a utilizar um medicamento anticoagulante, tal como antagonistas da vitamina K, rivaroxaban ou apixaban, que trata os coágulos sanguíneos ou agentes antiplaquetários, como a aspirina ou heparina de baixo peso molecular, que previnem os coágulos sanguíneos.

Gravidez e amamentação

Informe o seu médico se está grávida ou planeia engravidar. A utilização de Cablivi não é recomendada durante a gravidez.

Informe o seu médico se está a amamentar. O seu médico poderá aconselhá-la a descontinuar a amamentação ou a não utilizar Cablivi, considerando o benefício da amamentação para o bebé e o benefício de Cablivi para si.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se espera que Cablivi influencie a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Cablivi contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, essencialmente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Cablivi

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O tratamento com Cablivi é iniciado por um médico com experiência em doenças sanguíneas.

O tratamento recomendado é

- **primeira dose**
 - 1 frasco para injetáveis injetado na veia por um profissional de saúde
 - o medicamento será administrado antes de iniciar a plasmaférese
- **doses subsequentes:**
 - 1 frasco para injetáveis uma vez por dia sob a forma de injeção subcutânea (sob a peleda barriga)
 - a injeção subcutânea será administrada após cada plasmaférese diária
 - após a plasmaférese diária terminar, o seu tratamento com Cablivi irá continuar durante pelo menos 30 dias com injeção de 1 frasco para injetáveis uma vez por dia.
 - o seu médico poderá pedir-lhe para continuar o tratamento diário até que os sinais subjacentes da sua doença estejam resolvidos

O seu médico poderá decidir que o doente ou o seu cuidador poderá injetar Cablivi. Neste caso, o seu médico ou prestador de cuidados de saúde irão dar-lhe formação a si ou ao seu prestador de cuidados sobre como utilizar Cablivi.

Instruções de utilização

A primeira injeção de Cablivi na veia tem de ser administrada por um profissional de saúde. As instruções para profissionais de saúde sobre como injetar Cablivi na veia encontram-se no fim do folheto.

Para cada injeção, utilize uma embalagem nova do *kit* para preparar a solução injetável. Não tente injetar Cablivi até receber formação de um profissional de saúde sobre como fazê-lo. Nunca utilize o *kit* para outra injeção.

Passo 1 – Limpeza

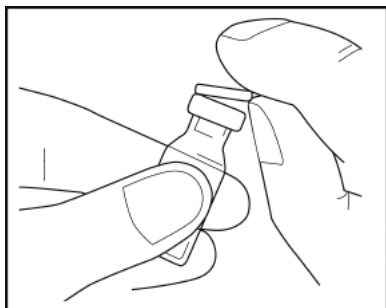
- Lave bem as mãos com sabão e água.
- Prepare uma superfície plana limpa para colocar a embalagem do *kit*.
- Certifique-se de que tem um recipiente para eliminação de resíduos à mão.

Passo 2 – Antes da utilização

- Certifique-se de que a embalagem do *kit* está completa.
- **Verifique o prazo de validade.** Não utilize caso o prazo de validade tenha sido ultrapassado.
- Não utilize o *kit* caso a embalagem ou os elementos estejam de alguma forma danificados.
- Coloque todos os componentes do *kit* numa superfície plana limpa.
- Se o *kit* não foi armazenado à temperatura ambiente, deixe que o frasco para injetáveis e a seringa atinjam a temperatura ambiente (15 °C – 25 °C) deixando-os à temperatura ambiente durante alguns minutos. Não os aqueça de nenhuma outra forma.

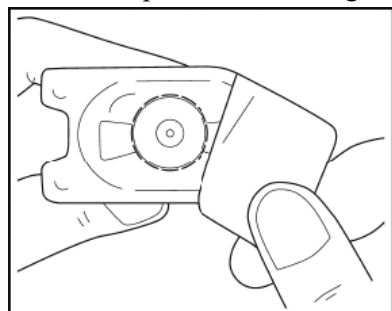
Passo 3 – Desinfetar a rolha de borracha

- Remova a tampa amovível de plástico do frasco para injetáveis. Não utilize o frasco para injetáveis se a tampa de plástico verde estiver em falta.
- Limpe a rolha de borracha exposta utilizando um dos toalhetes com álcool fornecidos e deixe secar durante alguns segundos.
- Após limpar, não toque na rolha de borracha nem permita que toque em qualquer superfície.



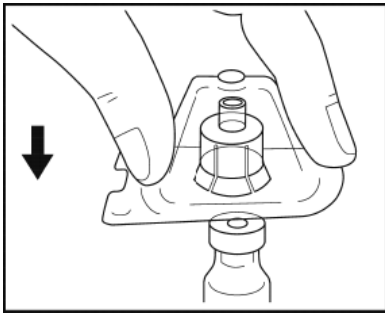
Passo 4 – Colocar o adaptador

- Pegue no adaptador de frasco para injetáveis da embalagem e remova a cobertura de papel. Deixe o adaptador na embalagem de plástico aberta. Não toque no próprio adaptador.



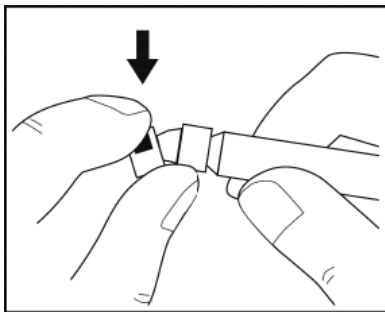
- Coloque o adaptador sobre o frasco para injetáveis, mantendo o adaptador na embalagem de plástico.

- Prima firmemente até que o adaptador fique colocado, com o espigão do adaptador passando através da rolha do frasco para injetáveis. Deixe o adaptador colocado no frasco para injetáveis, **ainda na sua embalagem exterior.**



Passo 5 – Preparar a seringa

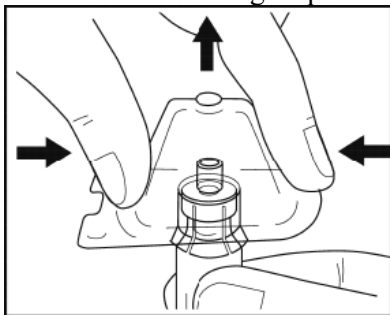
- Segurando a seringa na mão, retire a tampa branca com a outra mão.
- Não utilize a seringa se esta tampa branca estiver em falta, estiver solta ou danificada.



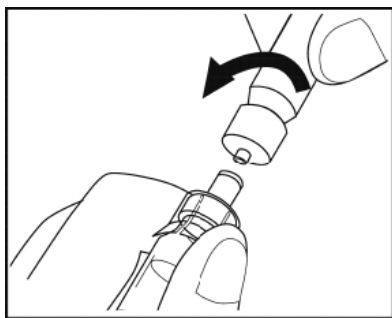
- **Não toque** na ponta da seringa nem permita que entre em contacto com quaisquer outras superfícies.
- Coloque a seringa na superfície plana limpa.

Passo 6 – Afixar a seringa ao adaptador e ao frasco para injetáveis

- Pegue no frasco para injetáveis com o adaptador ligado.
- Remova a embalagem de plástico do adaptador segurando o frasco para injetáveis com uma mão, pressionando os lados da embalagem do adaptador com a outra mão e, em seguida, levantando a embalagem para cima. Tenha cuidado para que o adaptador não saia do frasco para injetáveis.

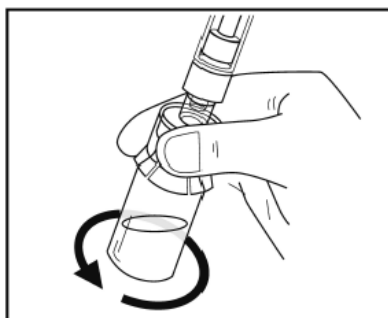
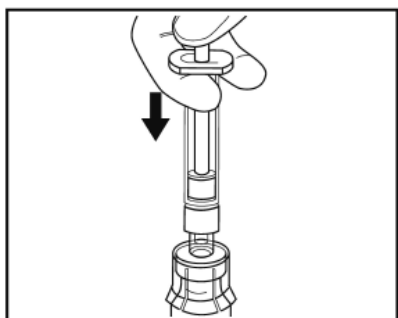


- Segure o adaptador com o frasco para injetáveis ligado com uma mão. Coloque a ponta da seringa na parte do conector do adaptador do frasco para injetáveis.
- De forma suave fixe a seringa ao frasco para injetáveis rodando-a no sentido dos ponteiros do relógio até sentir resistência.



Passo 7 – Preparar a solução

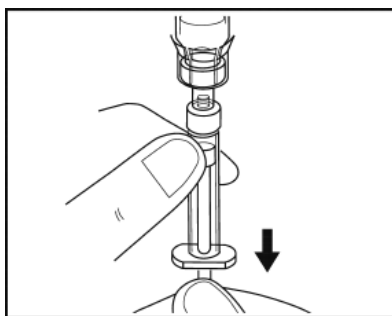
- Mantenha o frasco para injetáveis na posição vertical na superfície com a seringa a apontar para baixo.
- Lentamente empurre o êmbolo da seringa até que a seringa esvazie. Não remova a seringa do frasco para injetáveis.
- Com a seringa ainda ligada ao adaptador do frasco para injetáveis, rode suavemente o frasco para injetáveis com a seringa ligada até que o pó se dissolva. Evite a formação de espuma. **Não agite** o frasco para injetáveis.



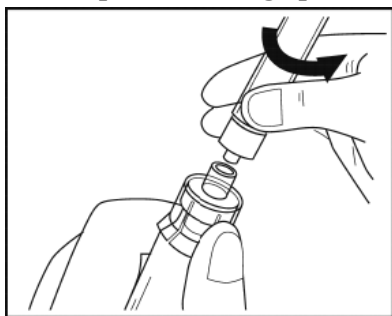
- Deixe que o frasco para injetáveis com a seringa ligada fique numa superfície durante **5 minutos** à temperatura ambiente para permitir que a solução se dissolva completamente. O êmbolo poderá subir por si só novamente – isto é normal.
- Avance para o passo 8 imediatamente após estes 5 minutos.

Passo 8 – Preparar a solução

- **Verifique a solução** para ver se contém partículas. Todo o pó tem de estar dissolvido e a solução tem de estar límpida.
- Prima lentamente o êmbolo da seringa totalmente para baixo.
- Vire o conjunto – o frasco para injetáveis, o adaptador e a seringa – ao contrário.
- Mantendo-o na vertical, puxe lentamente o êmbolo para transferir toda a solução para a seringa. Não agitar.



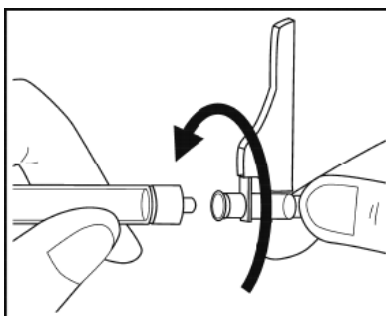
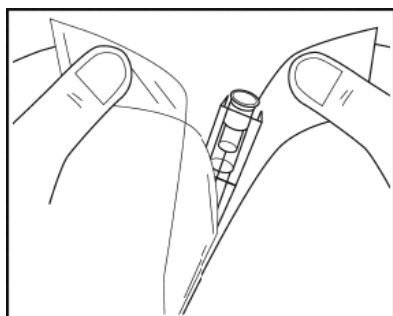
Passo 9 – Preparar a seringa para administração



- Vire o conjunto – o frasco para injetáveis, o adaptador e a seringa – novamente para cima (com a seringa no topo). Retire a seringa cheia do adaptador segurando o adaptador com uma mão e rodando suavemente a seringa no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio.
- Coloque o frasco para injetáveis e o adaptador ligado no recipiente para eliminação de resíduos fornecido.
- **Não toque** na ponta da seringa nem permita que toque na superfície. Coloque a seringa na superfície plana limpa.
- Avance para o passo 10 para injetar caplacizumab sob a pele da barriga. As instruções para profissionais de saúde sobre como injetar Cablivi na veia encontram-se no fim do folheto.

Passo 10 – Colocar a agulha

- Retire a agulha da embalagem rasgando a cobertura de papel da embalagem da agulha e removendo a seringa com a tampa protetora.

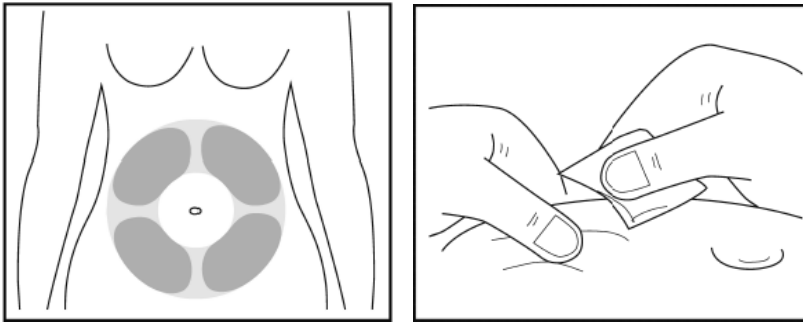


- Sem remover a tampa da seringa, coloque a agulha na seringa rodando no sentido dos ponteiros do relógio até sentir resistência.
- Puxe a proteção de segurança da agulha para trás.
- **Verifique o conteúdo da seringa.** Não utilize o medicamento caso observe qualquer turvação, grumos ou algo que não pareça normal. Contacte o seu médico ou enfermeiro caso isso aconteça.

Passo 11 – Preparar o local da injeção para injeção sob a pele

- Selecione um local adequado (“local da injeção”) na barriga para a injeção sob a pele.

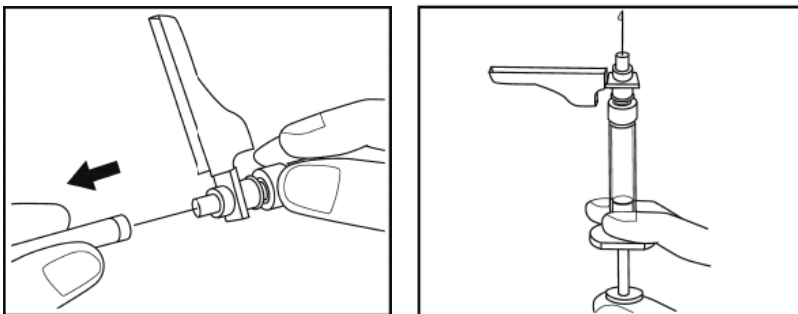
Evite a área em torno do umbigo. Selecione um local de injeção diferente do que utilizou no dia anterior para ajudar a pele a recuperar após a injeção.



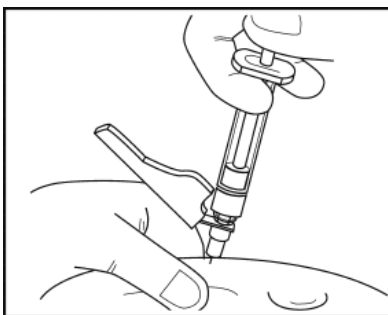
- Utilize o segundo toalhete com álcool para limpar o local de injeção que escolheu.

Passo 12 – Administração

- Remova cuidadosamente a tampa protetora da agulha e deite-a fora. Certifique-se de que a agulha não toca em nada antes da injeção.
- Mantenha a seringa ao nível dos olhos com a seringa virada para cima.
- Remova quaisquer bolhas de ar tocando na parte lateral da seringa com o dedo para fazer com que as bolhas subam até à ponta. Em seguida, empurre lentamente o êmbolo até que saia uma pequena quantidade de líquido da agulha.
- Suavemente belisque a pele limpa entre o polegar e o indicador para formar uma prega.



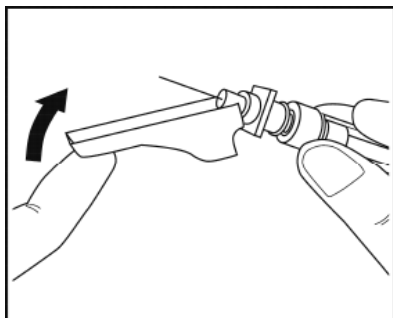
- Segure esta prega de pele durante a injeção.
- Insira a agulha na totalidade na prega de pele num ângulo como se mostra na figura.
- Prima o êmbolo para baixo até onde não conseguir mais.



- Retire a agulha no mesmo ângulo em que a inseriu. Não esfregue o local da injeção.

Passo 13 – Após a administração

- Imediatamente após a injeção, mova a proteção de segurança da agulha sobre a agulha até ouvir um clique.



- Coloque a seringa e a agulha no recipiente para eliminação de resíduos.

Se utilizar mais Cablivi do que deveria

Não é provável que ocorra uma sobredosagem, uma vez que um frasco para injetáveis contém apenas uma única dose. Informe o seu médico caso pense que teve uma sobredosagem.

Caso se tenha esquecido de utilizar Cablivi

Caso se esqueça de tomar uma dose, deverá tomá-la caso esteja no período de 12 horas após a dose agendada. Se tiverem passado mais de 12 horas desde a hora em que a dose deveria ter sido administrada, não tome uma dose em falta, mas injete a dose seguinte à hora habitual.

Se parar de utilizar Cablivi

Para conseguir o máximo de benefício do seu tratamento, é importante que use Cablivi conforme descrito e durante o tempo que o médico indicar. Fale com o seu médico antes de interromper o tratamento, porque interromper demasiado cedo pode causar um retrocesso na sua condição.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Contacte o seu médico imediatamente se ocorrer qualquer um dos seguintes efeitos secundários graves.

Hemorragia longa ou excessiva.

O seu médico poderá decidir mantê-lo sob observação atenta ou alterar o seu tratamento.

Foram comunicados efeitos secundários num estudo clínico com as seguintes frequências:

Muito frequentes. podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- hemorragias gengivais
- febre
- cansaço
- dor de cabeça
- hemorragias nasais
- urticária

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- hemorragia ocular
- vômito com sangue
- sangue nas fezes

- fezes pretas tipo alcatrão
- hemorragia no estômago
- hemorragia hemorroidal
- hemorragia retal
- reações no local da injeção: erupção na pele, comichão e hemorragia
- hemorragia cerebral evidenciada por **uma dor de cabeça forte com início rápido, vômitos, diminuição do nível de consciência, febre**, por vezes **convulsões** e rigidez ou dor no pescoço
- dor muscular
- AVC
- sangue na urina
- hemorragia excessiva durante o período menstrual
- hemorragia vaginal
- tosse com sangue
- falta de ar
- hematomas

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Cablivi

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C). Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Cablivi pode ser conservado a uma temperatura não superior a 25 °C durante um período único até 2 meses, mas não para além do prazo de validade. Não volte a colocar Cablivi no frigorífico, depois de ser conservado à temperatura ambiente. Nunca expor a temperaturas superiores a 30 °C.

Não utilize Cablivi se verificar quaisquer partículas ou descoloração antes da administração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Cablivi

- **frasco para injetáveis de pó**
 - A substância ativa é caplacizumab.
 - Cada frasco para injetáveis contém 10 mg de caplacizumab.
 - Os outros componentes são sacarose, ácido cítrico anidro, citrato trissódico di-hidratado, polissorbato 80.

- **seringa pré-cheia**
A seringa pré-cheia contém 1 ml de água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Cablivi e conteúdo da embalagem

Cablivi é fornecido sob a forma de:

- um pó branco para solução injetável num frasco para injetáveis de vidro, e
- água para preparações injetáveis numa seringa pré-cheia para dissolver o pó

Depois de dissolver o pó no solvente, a solução deverá ser límpida, incolor ou ligeiramente amarelada.

Cablivi está disponível em

- embalagens individuais, cada uma contendo 1 frasco para injetáveis de pó de caplacizumab, 1 seringa pré-cheia com solvente, 1 adaptador de frasco para injetáveis, 1 agulha e 2 compressas com álcool
- embalagens múltiplas, cada uma contendo 7 embalagens individuais.
- embalagens multidoses, cada uma contendo 7 frascos para injetáveis de pó de caplacizumab, 7 seringas pré-cheias com solvente, 7 adaptadores de frasco para injetáveis, 7 agulhas e 14 compressas com álcool.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

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

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

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
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

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

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

Lietuva

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

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 Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

sanofi-aventis Netherlands 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

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

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

A injeção intravenosa em bólus de Cablivi administrada no início do tratamento tem de ser administrada por um profissional de saúde. A preparação de uma dose de Cablivi para injeção intravenosa deve ser realizada da mesma forma que para uma injeção subcutânea (ver Instruções para utilização, passo 1 a 9, na secção 3).

Cablivi pode ser administrado por via intravenosa ligando a seringa preparada aos fechos *Luer* padrão de cateteres IV ou utilizando uma agulha adequada. O cateter pode ser lavado com cloreto de sódio a 0,9%.