

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cablivi 10 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino di polvere contiene 10 mg di caplacizumab*.

Ogni siringa preriempita di solvente contiene 1 mL di acqua per preparazioni iniettabili.

* Caplacizumab è un nano anticorpo bivalente umanizzato ottenuto dall'*Escherichia coli* con la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere liofilizzata bianca.

Il solvente è un liquido limpido, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cablivi è indicato negli adulti e negli adolescenti di età uguale a 12 anni o maggiore con peso corporeo di almeno 40 kg per il trattamento degli episodi di porpora trombotica trombocitopenica (PTT) acquisita, in associazione a plasmaferesi (plasma exchange, PE) e immunosoppressione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento a base di Cablivi deve essere avviato e seguito da medici con esperienza nella gestione di pazienti con microangiopatie trombotiche.

Posologia

Prima dose

Iniezione endovenosa di 10 mg di caplacizumab prima della plasmaferesi.

Dosi successive

Somministrazione giornaliera di 10 mg di caplacizumab per via sottocutanea dopo il completamento di ciascuna aferesi per tutta la durata del trattamento aferetico quotidiano, seguita da un'iniezione sottocutanea giornaliera di 10 mg di caplacizumab nei 30 giorni successivi all'interruzione del trattamento aferetico quotidiano.

Se al termine di questo periodo si riscontrano evidenze di malattia immunologica non risolta, si raccomanda di ottimizzare il regime immunosoppressivo e continuare la somministrazione giornaliera di 10 mg di caplacizumab per via sottocutanea fino a quando i segni della malattia immunologica di base si risolvono (ad es. normalizzazione protratta nel tempo del livello di attività di ADAMTS13).

Nel programma di sviluppo clinico, caplacizumab è stato somministrato giornalmente fino a 71 giorni consecutivamente. Sono disponibili dati su caplacizumab relativi al ritrattamento (vedere paragrafo 5.1).

Dose dimenticata

Nell'eventualità che una dose di Cablivi venga saltata, può essere somministrata entro 12 ore. Se sono trascorse più di 12 ore dall'orario previsto per la somministrazione, NON somministrare la dose dimenticata e somministrare la dose successiva secondo il consueto schema posologico.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2). Vedere paragrafo 4.4 per particolari precauzioni nei pazienti con compromissione epatica severa.

Anziani

Sebbene l'esperienza sull'uso di caplacizumab negli anziani sia limitata, non vi sono evidenze che suggeriscano la necessità di un aggiustamento della dose o di precauzioni speciali nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di caplacizumab nella popolazione pediatrica non sono state stabilite in studi clinici. La posologia di Cablivi negli adolescenti di età uguale a 12 anni o maggiore con peso corporeo di almeno 40 kg è la stessa degli adulti (vedere la sezione 5.2). Non è possibile formulare raccomandazioni sulla posologia di Cablivi per pazienti pediatrici con peso corporeo inferiore a 40 kg.

Modo di somministrazione

La prima dose di Cablivi deve essere somministrata mediante iniezione endovenosa. Le dosi successive devono essere somministrate mediante iniezione sottocutanea in addome.

Evitare l'iniezione nell'area circostante l'ombelico e non somministrare iniezioni consecutive nello stesso quadrante addominale.

I pazienti, o le persone che li assistono, possono iniettare il medicinale dopo avere ricevuto un'adeguata formazione nella tecnica di iniezione sottocutanea.

Per le istruzioni sulla ricostituzione di Cablivi prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei prodotti medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Sanguinamento

Cablivi aumenta il rischio di sanguinamento. Casi di emorragie maggiori, comprese emorragie pericolose per la vita ed emorragie fatali, sono stati riportati in pazienti in trattamento con caplacizumab, principalmente in pazienti che assumevano in concomitanza agenti antiplastrinici o anticoagulanti. Caplacizumab deve essere usato con cautela nei pazienti con condizioni di base che possono predisporli a un rischio maggiore di sanguinamento.

In caso di sanguinamento clinicamente significativo, il trattamento con Cablivi deve essere interrotto. Se necessario, considerare l'uso di concentrati del fattore di von Willebrand per la correzione dell'emostasi. Cablivi deve essere riavviato solo su consiglio di un medico con esperienza nella gestione delle microangiopatie trombotiche. Se viene ripreso Cablivi, è necessario monitorare attentamente i segni di sanguinamento.

In caso di uso concomitante di anticoagulanti orali, agenti antiplastrinici, agenti trombolitici o eparina

Il rischio di sanguinamento aumenta con l'uso concomitante di Cablivi con altri medicinali che influenzano l'emostasi e la coagulazione. L'inizio o la continuazione del trattamento con anticoagulanti orali (ad es. antagonisti della vitamina K o anticoagulanti orali diretti [*direct oral anticoagulants*, DOAC] come inibitori della trombina o inibitori del fattore Xa), agenti antiplastrinici, agenti trombolitici come urochinasi, attivatore tissutale del plasminogeno (*tissue plasminogen activator*, t-PA) (ad es. alteplase) o eparina richiedono un'attenta valutazione e un attento monitoraggio clinico.

Nei pazienti con coagulopatie

A causa del potenziale aumento del rischio di sanguinamento, nei pazienti con coagulopatie preesistenti (per es. emofilia, altri deficit dei fattori della coagulazione) l'uso di Cablivi deve essere accompagnato da un attento monitoraggio clinico.

Nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico

Se un paziente deve sottoporsi a chirurgia elettiva, procedura odontoiatrica invasiva o altri interventi invasivi, il paziente deve essere avvisato di informare il medico o il dentista che sta usando caplacizumab e si raccomanda di sospendere il trattamento per almeno 7 giorni prima dell'intervento pianificato. Il paziente deve inoltre informare il medico che supervisiona il trattamento con caplacizumab dell'intervento pianificato. Dopo che il rischio di sanguinamento chirurgico si è risolto e caplacizumab è stato ripreso, il paziente deve essere monitorato attentamente per rilevare eventuali segni di sanguinamento.

Qualora fosse necessario un intervento chirurgico d'urgenza, si raccomanda l'uso di concentrati del fattore di von Willebrand per la correzione dell'emostasi.

Compromissione epatica severa

Non è stato condotto alcuno studio formale di caplacizumab in pazienti con compromissione epatica severa acuta o cronica e non sono disponibili dati sull'uso di caplacizumab in queste popolazioni. L'uso di Cablivi in questa popolazione richiede una valutazione del rapporto rischio/beneficio e un attento monitoraggio clinico.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione per la valutazione dell'uso di caplacizumab con anticoagulanti orali (per es. antagonisti della vitamina K, anticoagulanti orali diretti [DOAC] quali gli inibitori della trombina o gli inibitori del fattore Xa), agenti antiplastrinici, agenti trombolitici come

urochinasi, t-PA (ad es. alteplase) o eparina (vedere paragrafo 4.4 *In caso di uso concomitante di anticoagulanti orali, agenti antiplastrinici, agenti trombolitici o eparina*).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di caplacizumab in donne in gravidanza. Studi sulle cavie non hanno dimostrato effetti di caplacizumab sulle femmine incinte o sui feti (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Cablivi durante la gravidanza.

Allattamento

Non esistono dati relativi all'uso di caplacizumab nelle donne che allattano. Non è noto se caplacizumab sia escreto nel latte materno. Non può essere escluso un rischio per il bambino. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Gli effetti di caplacizumab sulla fertilità nell'uomo non sono noti. Studi tossicologici condotti su animali non hanno dimostrato alcun impatto di caplacizumab sui parametri della fertilità maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Cablivi non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti osservate negli studi clinici TITAN e HERCULES erano epistassi, cefalea e sanguinamento gengivale. La reazione avversa grave più comune era l'epistassi.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto rara ($< 1/10\,000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 . Elenco delle reazioni avverse negli studi TITAN ed HERCULES

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Molto comune	Comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Infarto cerebrale
Patologie dell'occhio		Emorragia oculare*
Patologie vascolari		Ematoma*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi*	Dispnea, emottisi*
Patologie gastrointestinali	Sanguinamento gengivale*	Ematemesi*, ematochezia*, melena*, emorragia dell'apparato gastrointestinale superiore*, emorragia emorroidale*, emorragia rettale*, ematoma della parete addominale*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia
Patologie renali e urinarie		Ematuria*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Menorragia*, emorragia vaginale*
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia, stanchezza	Emorragia nel sito di iniezione*, prurito nel sito di iniezione, eritema nel sito di iniezione, reazione nel sito di iniezione
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura		Emorragia subaracnoidea*

*Sanguinamento: vedere di seguito

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sanguinamento

Negli studi clinici, si sono verificati sanguinamenti in diversi sistemi corporei, a prescindere dalla durata del trattamento. Nell'uso post-marketing, sono stati segnalati casi di emorragie maggiori, comprese emorragie pericolose per la vita ed emorragie fatali in pazienti in trattamento con caplacizumab, principalmente in pazienti che assumevano in concomitanza agenti antiplastrinici o anticoagulanti.

In caso di sanguinamento clinicamente significativo, prendere in considerazione le azioni descritte ai paragrafi 4.4 e 4.9.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, l'azione farmacologica di caplacizumab può potenzialmente esporre ad un maggiore rischio di sanguinamento. Si raccomanda un attento monitoraggio per segni e sintomi di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antitrombotici, codice ATC: **B01AX07**.

Meccanismo d'azione

Caplacizumab è un nano anticorpo bivalente umanizzato composto da due elementi strutturali umanizzati identici (PMP12A2hum1), legati a livello genetico da un collegatore costituito da una tripletta di alanina, che è diretto contro il dominio A1 del fattore di von Willebrand e inibisce l'interazione tra il fattore di von Willebrand e le piastrine. Di conseguenza, caplacizumab previene l'adesione piastrinica mediata dal fattore di von Willebrand a più alto peso molecolare, che è caratteristica della PTT acquisita. Influisce inoltre sulla disponibilità del fattore di von Willebrand, determinando riduzioni temporanee dei livelli totali di antigene del fattore di von Willebrand e la concomitante riduzione dei livelli di attività del fattore VIII della coagulazione (FVIII:C) durante il trattamento.

Effetti farmacodinamici

Inibizione del bersaglio (target)

L'effetto farmacologico di caplacizumab sull'inibizione del bersaglio è stato valutato utilizzando due biomarcatori dell'attività del fattore di von Willebrand: l'aggregazione piastrinica indotta da ristocetina (*ristocetin-induced platelet aggregation*, RIPA) e il cofattore ristocetinico (*ristocetin cofactor*, RICO). La completa inibizione dell'aggregazione piastrinica mediata dal fattore di von Willebrand dovuta a caplacizumab è indicata dalla riduzione dei livelli di RIPA e RICO a valori inferiori al 10% e al 20%, rispettivamente. Tutti gli studi clinici su caplacizumab hanno dimostrato una rapida diminuzione dei livelli di RIPA e/o RICO dopo l'avvio del trattamento, con recupero ai livelli basali entro 7 giorni dall'interruzione. La dose sottocutanea di 10 mg nei pazienti con PTT acquisita ha provocato la completa inibizione dell'aggregazione piastrinica mediata dal fattore di von Willebrand, come evidenziato dai livelli di RICO < 20% durante il periodo di trattamento.

Disponibilità del bersaglio (target)

L'effetto farmacologico di caplacizumab sulla disponibilità del bersaglio è stato misurato usando l'antigene del fattore di von Willebrand e l'attività di coagulazione del fattore VIII (fattore VIII:C) come biomarcatori. Dopo la somministrazione ripetuta di caplacizumab, negli studi clinici è stata dimostrata una riduzione del 30-50% dei livelli dell'antigene del fattore di von Willebrand, che ha raggiunto il massimo entro 1-2 giorni di trattamento. Poiché il fattore di von Willebrand funge da trasportatore per il fattore VIII, la riduzione dei livelli dell'antigene del fattore di von Willebrand ha determinato una riduzione simile nei livelli di fattore VIII:C. La riduzione dei livelli di antigene del fattore di von Willebrand e di FVIII:C è stata transitoria, pertanto all'interruzione del trattamento i livelli sono tornati ai valori basali.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di caplacizumab negli adulti che hanno manifestato un episodio di PTT acquisita sono state stabilite in 3 studi randomizzati controllati: studio di fase III ALX0681-C301

“HERCULES”, studio di fase III ALX0681-C302 “Post-HERCULES” e studio di fase II ALX-0681-2.1/10 “TITAN”.

Efficacia

Studio ALX0681-C301 (HERCULES)

In questo studio in doppio cieco, controllato con placebo, i pazienti con un episodio di PTT acquisita sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere caplacizumab o placebo, in aggiunta all’afèresi quotidiana e all’immunosoppressione. I pazienti hanno ricevuto l’iniezione di un singolo bolo endovenoso di 10 mg di caplacizumab o placebo prima della prima afèresi dello studio. Questo è stato seguito da iniezioni sottocutanee giornaliere di 10 mg di caplacizumab o placebo dopo il completamento di ogni afèresi per la durata del periodo di trattamento aferetico quotidiano e nei 30 giorni successivi. Se al termine di questo periodo di trattamento si riscontrava una persistente attività della malattia di base (indicativa di un imminente rischio di recidiva), il trattamento poteva essere esteso su base settimanale, per un massimo di 4 settimane, con ottimizzazione dell’immunosoppressione. In caso di recidiva durante la fase di trattamento dello studio, i pazienti passavano a caplacizumab in aperto e venivano nuovamente trattati per la durata dell’afèresi quotidiana e nei 30 giorni successivi. In caso di evidenza di una persistente attività della malattia di base al termine di questo periodo di trattamento, il trattamento in aperto con caplacizumab poteva essere esteso su base settimanale, per un massimo di 4 settimane, con ottimizzazione dell’immunosoppressione. Dopo l’interruzione del trattamento, i pazienti sono stati seguiti per 1 mese. In caso di recidiva durante il periodo di follow-up (ovvero, dopo che tutti i trattamenti farmacologici dello studio erano stati interrotti), il trattamento con il farmaco dello studio non veniva riavviato e la recidiva doveva essere trattata secondo il trattamento standard.

In questo studio sono stati randomizzati 145 pazienti che hanno manifestato un episodio di PTT acquisita (72 a caplacizumab e 73 a placebo). I pazienti avevano un’età compresa tra 18 e 79 anni, con una media di 46 anni. Metà dei pazienti manifestava il primo episodio di PTT acquisita. Le caratteristiche della malattia al basale erano tipiche della PTT acquisita.

La durata mediana del trattamento con caplacizumab nel periodo in doppio cieco è stata di 35 giorni.

Il trattamento con caplacizumab ha determinato una riduzione statisticamente significativa del tempo alla normalizzazione della conta piastrinica ($p < 0,01$). I pazienti trattati con caplacizumab avevano una probabilità 1,55 volte superiore di ottenere una normalizzazione della conta piastrinica durante lo studio, rispetto ai pazienti trattati con placebo.

Il trattamento con caplacizumab ha determinato una riduzione del 74% nell’end-point composito della percentuale di pazienti in cui, durante il trattamento con il farmaco dello studio, si verificavano la morte correlata alla PTT acquisita (0/72; placebo 3/73), una esacerbazione della PTT acquisita (3/72; placebo 28/73) o almeno un evento tromboembolico maggiore (6/72; placebo 6/73) ($p < 0,0001$).

Durante il periodo di trattamento con il farmaco dello studio non si sono verificati decessi nel gruppo caplacizumab, mentre si sono verificati 3 decessi nel gruppo placebo.

La percentuale di pazienti con recidiva della PTT acquisita (riacutizzazione o ricaduta) nel periodo complessivo dello studio (incluso il follow-up di 28 giorni dopo l’interruzione del trattamento con il farmaco dello studio) è risultata del 67% inferiore nel gruppo caplacizumab (9/72; recidiva: 6/72) rispetto al gruppo placebo (28/73; recidiva: 0/73) ($p < 0,001$).

Nessun paziente trattato con caplacizumab (0/72) è risultato refrattario al trattamento (condizione definita dall’assenza di raddoppio della conta piastrinica dopo 4 giorni di trattamento standard e da livelli di lattato deidrogenasi [LDH] elevati), rispetto a tre pazienti trattati con placebo (3/73).

Durante la fase di trattamento dello studio, il trattamento con caplacizumab ha ridotto il numero medio di giorni di aferesi, il volume di plasma utilizzato, la durata media della degenza in Unità di Terapia Intensiva e la durata media del ricovero in ospedale.

Tabella 2. Riepilogo del numero di giorni di aferesi (*plasma exchange* PE), volume totale di PE utilizzato, numero di giorni in ospedale e unità di terapia intensiva (UTI) nella popolazione ITT

		Placebo	Caplacizumab
Numero di giorni di plasmateresi (giorni)	N Media (ES)	73 9,4 (0,81)	71 5,8 (0,51)
Volume totale di plasma utilizzato (litri)	N Media (ES)	73 35,93 (4,17)	71 21,33 (1,62)
Durata del ricovero in ospedale (giorni)	N Media (ES)	73 14,4 (1,22)	71 9,9 (0,70)
Numero di giorni in UTI	N Media (ES)	27 9,7 (2,12)	28 3,4 (0,40)

N: numero di pazienti valutati; ES: Errore Standard; UTI: Unità di Terapia Intensiva

Studio ALX0681-C302 (Post-HERCULES)

Lo studio Post-HERCULES era uno studio di fase III di follow-up di 36 mesi condotto dopo HERCULES (studio principale) per valutare gli esiti a lungo termine nonché la sicurezza e l'efficacia dell'uso ripetuto di caplacizumab nei pazienti che avevano manifestato una recidiva di PTT. Complessivamente, 104 pazienti su 108 che avevano completato lo studio principale (75 che avevano ricevuto caplacizumab in HERCULES, di cui 49 senza recidive di PTT prima dell'arruolamento nel Post-HERCULES, e 29 che avevano ricevuto solo lo standard di cura (*standard of care*, SoC) in HERCULES) sono entrati nello studio Post-HERCULES in cui i pazienti hanno effettuato visite semestrali. I pazienti potevano ricevere caplacizumab in aperto (*open-label*, OL) per il trattamento di una recidiva di PTT insieme a SoC.

Complessivamente, 19 pazienti hanno avuto almeno 1 recidiva di PTT e sei pazienti hanno avuto una seconda recidiva. Nei pazienti trattati con caplacizumab per una recidiva, tutti gli eventi di PTT dal primo episodio di recidiva si sono risolti o si stavano resolvendo alla fine dello studio.

Il profilo di sicurezza complessivo del ritrattamento con caplacizumab era coerente con quello osservato in altri studi clinici sul PTT.

Immunogenicità

Negli studi clinici, fino all'11% dei pazienti ha sviluppato anticorpi antifarmaco (*anti-drug antibody*, ADA) durante il trattamento. Non è stato osservato alcun impatto sull'efficacia clinica e non sono stati rilevati eventi avversi gravi associati a questa risposta da ADA.

Popolazione pediatrica.

Vedere il paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico e il paragrafo 5.2 per i risultati di studi di modelli e simulazione per pazienti pediatrici. Non vi sono dati clinici per pazienti pediatrici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di caplacizumab è stata studiata in soggetti sani dopo infusioni endovenose singole e iniezioni sottocutanee singole e ripetute. La farmacocinetica nei pazienti con PTT acquisita è stata studiata mediante iniezioni endovenose singole e iniezioni sottocutanee ripetute.

La farmacocinetica di caplacizumab appare non dose-proporzionale, dato che è mediata dalla disponibilità dell'antigene. Nei volontari sani che hanno ricevuto 10 mg di caplacizumab per via sottocutanea una volta al giorno, la concentrazione massima è stata osservata a 6-7 ore post-dose e lo stato di equilibrio è stato raggiunto dopo la prima somministrazione, con accumulo minimo.

Assorbimento

Dopo la somministrazione sottocutanea, caplacizumab viene assorbito rapidamente e quasi completamente (F stimata $> 0,901$) nella circolazione sistemica.

Distribuzione

Dopo l'assorbimento, caplacizumab si lega al bersaglio e si distribuisce negli organi ben perfusi. Nei pazienti con PTT acquisita è stato stimato un volume di distribuzione centrale pari a 6,33 L.

Biotrasformazione/eliminazione

La farmacocinetica di caplacizumab dipende dall'espressione del fattore di von Willebrand bersaglio. Livelli maggiori di antigene del fattore di von Willebrand, come nei pazienti con PTT acquisita, aumentano la frazione del complesso farmaco-bersaglio mantenuta in circolo. Il $t_{1/2}$ di caplacizumab è quindi dipendente dalla concentrazione e dai livelli del bersaglio. Si presume che il caplacizumab legato al bersaglio venga catabolizzato nel fegato e quello non legato venga invece eliminato per via renale.

Caratteristiche in gruppi specifici

La farmacocinetica di caplacizumab è stata determinata mediante un'analisi della farmacocinetica di popolazione su dati farmacocinetici aggregati. Il peso corporeo è stato incluso nel modello in maniera allometrica. Sono state esaminate le differenze nelle diverse sottopopolazioni. Nelle popolazioni studiate, fattori quali sesso, età, gruppo sanguigno e razza non hanno influito sulla farmacocinetica di caplacizumab.

Compromissione epatica o renale

Non è stato condotto alcuno studio formale sugli effetti della compromissione epatica o renale sulla farmacocinetica di caplacizumab. Nel modello della PK/PD di popolazione, la funzione renale (clearance della creatinina, Cl_{Cr}) ha avuto un effetto statisticamente significativo, con un aumento limitato dell'esposizione prevista (area sotto la curva allo stato stazionario, AUC_{ss}) nella compromissione renale severa. Negli studi clinici su pazienti con PTT, quelli con compromissione renale non hanno mostrato un ulteriore rischio di eventi avversi.

Popolazione pediatrica

In base ai dati combinati degli studi clinici negli adulti, è stato sviluppato un modello farmacocinetico/farmacodinamico (PK/PD) di popolazione, che descrive l'interazione fra caplacizumab e l'antigene del fattore di von Willebrand (vWF:Ag), in popolazioni adulte differenti dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea di caplacizumab a vari dosaggi. Per i bambini da 2 a meno di 18 anni di età, sono state eseguite simulazioni in base a questo modello PK/PD che hanno predetto che l'esposizione e la soppressione di vWF:Ag sono attese essere simili a quelle negli adulti quando si usano 10 mg/die nei bambini con peso corporeo ≥ 40 kg e quando si usano 5 mg/die nei bambini con peso corporeo < 40 kg.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In linea con il meccanismo d'azione, gli studi tossicologici di caplacizumab hanno dimostrato una maggiore tendenza al sanguinamento nelle cavie (tessuto sottocutaneo emorragico nei siti di iniezione) e nel macaco cinomolgo (tessuto sottocutaneo emorragico nei siti di iniezione, epistassi, sanguinamento mestruale esagerato, ematoma nelle sedi di manipolazione degli animali o di procedure sperimentali, sanguinamento prolungato nei siti di iniezione). Inoltre, sono state osservate diminuzioni correlate alla farmacologia dell'antigene del fattore di von Willebrand, e di conseguenza del fattore VIII:C, nel macaco cinomolgo e, in misura minore per il fattore VIII:C, nelle cavie.

È stato condotto uno studio sullo sviluppo embrionofetale nelle cavia e non è stato segnalato alcun segno di tossicità. Uno studio di tossicocinetica di follow-up su cavia gravide ha valutato l'esposizione a caplacizumab nelle femmine e nei feti. I risultati hanno indicato l'esposizione a caplacizumab nelle femmine e, in misura molto minore, nei feti, ma non è stato segnalato alcun effetto sullo sviluppo fetale. L'esposizione del feto a caplacizumab nei primati e nell'uomo rimane incerta, poiché si ritiene che le proteine prive di una porzione Fc non possano attraversare liberamente la barriera placentare.

Non sono stati condotti studi per valutare il potenziale mutageno di caplacizumab, in quanto tali test non sono rilevanti per i farmaci biologici. Sulla base di una valutazione del rischio di cancerogenicità, non sono stati ritenuti necessari studi dedicati.

Non sono stati condotti studi specifici sugli animali per valutare gli effetti di caplacizumab sulla fertilità maschile e femminile. Nei test di tossicità a dosi ripetute condotti sul macaco cinomolgo, non è stato osservato alcun impatto di caplacizumab sui parametri di fertilità negli animali di sesso maschile (dimensione testicolare, funzione spermatica, analisi istopatologica dei testicoli e dell'epididimo) e femminile (analisi istopatologica degli organi riproduttivi, citologia vaginale periodica).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Saccarosio
Acido citrico anidro (E 330)
Citrato trisodico diidrato (E 331)
Polisorbato 80

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, Cablivi non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

5 anni.

Soluzione ricostituita

La stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata per 4 ore a 25 °C. Dal punto di vista microbiologico, eccetto qualora il metodo di ricostituzione precluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Nel caso in cui non venga utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2° C – 8° C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Cablivi può essere conservato ad una temperatura non superiore a 25° C per un singolo periodo massimo di 2 mesi, ma non oltre la data di scadenza. Non porre nuovamente Cablivi in frigorifero dopo la conservazione a temperatura ambiente.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere

Flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (gomma butilica), sigillo (alluminio) e sovracapsula (polipropilene), contenente 10 mg di caplacizumab.

Solvente

Siringa preriempita (cartuccia in vetro di tipo I chiusa da un tappo in gomma bromobutilica) contenente 1 mL di acqua per preparazioni iniettabili.

Dimensioni della confezione

- Confezione singola contenente 1 flaconcino con polvere, 1 siringa preriempita con solvente, 1 adattatore per flaconcino, 1 ago ipodermico (calibro 30) e 2 tamponi imbevuti di alcol.
- Confezione multipla contenente 7 confezioni singole.
- Confezione multipla contenente 7 flaconcini con polvere, 7 siringhe preriempite con solvente, 7 adattatori per flaconcino, 7 aghi ipodermici (calibro 30) e 14 tamponi imbevuti di alcol.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per la somministrazione sia per via endovenosa che sottocutanea, ricostituire la polvere contenuta nel flaconcino utilizzando l'adattatore per flaconcino e tutto il solvente contenuto nella siringa preriempita. Il solvente deve essere aggiunto lentamente e miscelato delicatamente per evitare la formazione di schiuma nella soluzione. Lasciare il flaconcino con la siringa applicata su una superficie per 5 minuti a temperatura ambiente.

La soluzione ricostituita è limpida, incolore o leggermente giallastra. Deve essere ispezionata visivamente per presenza di particolato. Non usare soluzioni che presentino particolati.

Trasferire l'intero volume della soluzione ricostituita nella siringa di vetro e somministrare immediatamente l'intero volume della siringa (vedere paragrafo 6.3).

Cablivi è esclusivamente monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgio

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1305/001

EU/1/18/1305/002

EU/1/18/1305/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 31 agosto 2018

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
 PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgio

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Cablivi in ciascuno Stato Membro il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) deve concordare il contenuto e il formato della scheda di allerta per il paziente, inclusi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione, e ogni ulteriore aspetto, con l'autorità nazionale competente.

Il titolare dell'AIC deve assicurare che in ciascuno Stato membro dove Cablivi è commercializzato, a tutti i pazienti/alle persone che li assistono sia fornita la seguente scheda di allerta per il paziente che deve contenere il seguente messaggio chiave:

- per mitigare il rischio di un grave episodio di sanguinamento in particolare in situazioni di emergenza (es. incidente) informare i medici del blocco farmacologico del fattore di von Willebrand.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cablivi 10 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
caplacizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino di polvere contiene 10 mg di caplacizumab.
Ogni siringa preriempita di solvente contiene 1 mL di acqua per preparazioni iniettabili.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: saccarosio, acido citrico anidro, citrato trisodico diidrato, polisorbato 80.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Contenuto:

1 flaconcino con polvere
1 siringa con solvente
1 adattatore per flaconcino sterile
1 ago sterile
2 tamponi imbevuti di alcol

Contenuto:

7 flaconcini con polvere
7 siringhe con solvente
7 adattatori per flaconcino sterile
7 aghi sterili
14 tamponi imbevuti di alcol

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso e sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Cablivi può essere conservato a temperatura ambiente (non superiore a 25 °C) per un singolo periodo massimo di 2 mesi.

Data di estrazione dal frigorifero: _____

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde, Belgio

12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Cablivi

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****Confezione multipla (con Blue Box)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Cablivi 10 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
caplacizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino di polvere contiene 10 mg di caplacizumab.
Ogni siringa preriempita di solvente contiene 1 mL di acqua per preparazioni iniettabili.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: saccarosio, acido citrico anidro, citrato trisodico diidrato, polisorbato 80.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Confezione multipla: 7 kit di 1 dose singola.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso e sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Cablivi può essere conservato a temperatura ambiente (non superiore a 25°C) per un singolo periodo massimo di 2 mesi.

Data di estrazione dal frigorifero: _____

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgio

12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1305/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Cablivi

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERNA****Confezione multipla (senza Blue Box)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Cablivi 10 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
caplacizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino di polvere contiene 10 mg di caplacizumab.
Ogni siringa preriempita di solvente contiene 1 mL di acqua per preparazioni iniettabili.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: saccarosio, acido citrico anidro, citrato trisodico diidrato, polisorbato 80.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Contenuto:

- 1 flaconcino con polvere
- 1 siringa con solvente
- 1 adattatore per flaconcino sterile
- 1 ago sterile
- 2 tamponi imbevuti di alcol

Componente di confezione multipla; non vendibile separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso e sottocutaneo.
Esclusivamente monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Cablivi può essere conservato a temperatura ambiente (non superiore a 25°C) per un singolo periodo massimo di 2 mesi.

Data di estrazione dal frigorifero: _____

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgio

12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1305/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Cablivi

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Cablivi 10 mg polvere per soluzione iniettabile
caplacizumab
e.v. e s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA CON SOLVENTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per Cablivi

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 mL di acqua per preparazioni iniettabili

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

Cablivi 10 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile caplacizumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per Lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per Lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai Suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Cablivi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Cablivi
3. Come usare Cablivi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Cablivi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Cablivi e a cosa serve

Cablivi contiene il principio attivo caplacizumab. Viene utilizzato per il trattamento di un episodio di **porpora trombotica trombocitopenica acquisita** negli adulti e negli adolescenti di età uguale a 12 anni o maggiore con peso corporeo di almeno 40 kg. Si tratta di un raro disturbo della coagulazione del sangue in cui si formano coaguli di sangue nei vasi sanguigni di piccole dimensioni. Questi coaguli possono bloccare i vasi sanguigni e danneggiare il cervello, il cuore, i reni o altri organi. Cablivi previene la formazione di questi coaguli di sangue arrestando l'aggregazione piastrinica nel sangue. Agendo così, Cablivi riduce il rischio di incorrere in un altro episodio di porpora trombotica trombocitopenica (PTT) acquisita subito dopo il primo.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Cablivi

Non usi Cablivi

se è allergico/a a caplacizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Informi il medico se:

- presenta un eccessivo sanguinamento o manifesta sintomi insoliti come mal di testa, mancanza di respiro, stanchezza, o svenimento che possono indicare una grave emorragia interna.. Il medico potrebbe chiederLe di interrompere il trattamento. Il medico Le dirà quando potrà ricominciare il trattamento.
- sta usando medicinali che prevengono o curano i coaguli di sangue come warfarin, eparina, rivaroxaban, apixaban (per il trattamento dei coaguli di sangue). Il medico deciderà come trattarLa.
- sta usando farmaci anti-aggreganti piastrinici come aspirina o eparina a basso peso molecolare (per la prevenzione dei coaguli di sangue). Il medico deciderà come trattarLa.
- soffre di un disturbo associato al sanguinamento, come l'emofilia. Il medico deciderà come trattarLa.

- presenta una funzionalità epatica gravemente ridotta. Il medico deciderà come trattarla.
- deve sottoporsi ad un intervento chirurgico o un trattamento odontoiatrico. Il medico deciderà se potrà essere rimandato o se Lei deve interrompere Cablivi prima dell'intervento o del trattamento odontoiatrico.

Bambini e adolescenti

Cablivi non è raccomandato per bambini di età inferiore a 12 anni e con peso corporeo inferiore a 40 kg.

Altri medicinali e Cablivi

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Informi inoltre il medico se sta usando medicinali anticoagulanti come antagonisti della vitamina K, rivaroxaban o apixaban per il trattamento dei coaguli di sangue oppure farmaci anti-aggreganti piastrinici come aspirina o eparina a basso peso molecolare per la prevenzione dei coaguli di sangue.

Gravidanza e allattamento

Informi il medico se Lei è incinta o sta pianificando una gravidanza. L'uso di Cablivi non è raccomandato durante la gravidanza.

Informi il medico se sta allattando al seno. Il medico Le consiglierà di interrompere l'allattamento al seno o di non usare Cablivi, considerando il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio di Cablivi per Lei.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non ci si aspetta che Cablivi possa influire sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

Cablivi contiene sodio

Questo farmaco contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, ovvero è essenzialmente "privo di sodio".

3. Come usare Cablivi

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Il trattamento con Cablivi deve essere avviato da un medico specializzato nel trattamento delle malattie del sangue.

Il trattamento raccomandato consiste in:

- **prima dose**
 - 1 flaconcino iniettato in una vena da un professionista sanitario
 - il farmaco verrà somministrato prima dell'inizio della plasmateresi.
- **dosi successive**
 - 1 flaconcino una volta al giorno tramite iniezione sottocutanea (sotto la cute dell'addome)
 - l'iniezione sottocutanea verrà somministrata dopo ogni plasmateresi giornaliera
 - al termine della plasmateresi giornaliera, il trattamento con Cablivi continuerà per almeno 30 giorni con l'iniezione di 1 flaconcino una volta al giorno
 - il medico potrà chiederLe di continuare il trattamento giornaliero fino alla risoluzione dei segni di base della malattia.

Il medico può decidere che l'iniezione di Cablivi venga praticata da Lei o dalla persona che La assiste. In questo caso, il medico o un professionista sanitario insegneranno a Lei o alla persona che La assiste come usare Cablivi.

Istruzioni per l'uso

La prima iniezione di Cablivi in vena deve essere praticata da un professionista sanitario. Le istruzioni per i professionisti sanitari su come iniettare Cablivi in vena sono fornite alla fine del foglio.

Per ogni iniezione usare un nuovo kit per la preparazione della soluzione iniettabile. Non tentare di iniettare Cablivi prima di avere ricevuto istruzioni su come procedere da parte di un professionista sanitario. Non usare il kit per un'altra iniezione.

Passo 1 - Pulizia

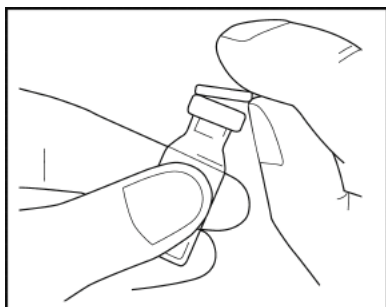
- Si lavi bene le mani con acqua e sapone.
- Prepari una superficie piana pulita sulla quale posizionare la confezione del kit.
- Si assicuri di avere un contenitore per lo smaltimento di oggetti a portata di mano.

Passo 2 - Prima dell'uso

- Si assicuri che la confezione del kit sia completa.
- **Controlli la data di scadenza.** Non utilizzi se è stata superata la data di scadenza.
- Non usi il kit se la confezione o quanto in essa contenuto risultano in qualche modo danneggiati.
- Disponga tutti i componenti del kit sulla superficie piana pulita.
- Se il kit non è stato conservato a temperatura ambiente, attenda che il flaconcino e la siringa raggiungano la temperatura ambiente (15° C – 25 °C) lasciandoli riposare a temperatura ambiente per alcuni minuti. Non li riscaldi in alcun altro modo.

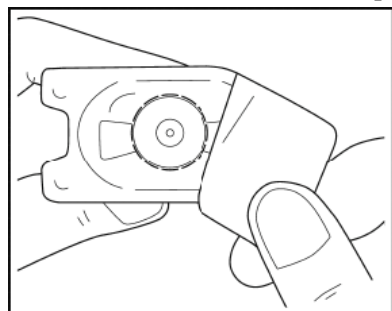
Passo 3 - Disinfezione del tappo in gomma

- Rimuova la sovracapsula rimovibile in plastica dal flaconcino. Non usi il flaconcino se la sovracapsula in plastica verde è assente.
- Pulisca la parte esposta del tappo in gomma usando uno dei tamponi imbevuti di alcol forniti e lasci asciugare per alcuni secondi.
- Dopo la pulizia, non tocchi il tappo in gomma e ne eviti il contatto con qualsiasi superficie.



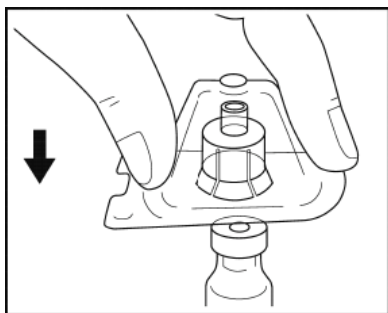
Passo 4 - Applicazione dell'adattatore

- Prenda l'adattatore per flaconcino confezionato e rimuova la copertura di carta. Lasci l'adattatore nella confezione in plastica aperta. Non tocchi l'adattatore.



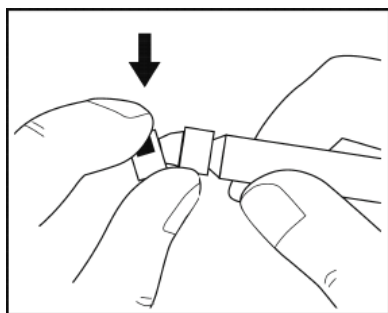
- Posizioni l'adattatore sopra il flaconcino lasciandolo nella confezione in plastica.

- Prema saldamente verso il basso fino a bloccare l'adattatore in posizione; la punta dell'adattatore deve attraversare il tappo del flaconcino. Lasci l'adattatore applicato al flaconcino, **sempre all'interno della confezione esterna.**



Passo 5 - Preparazione della siringa

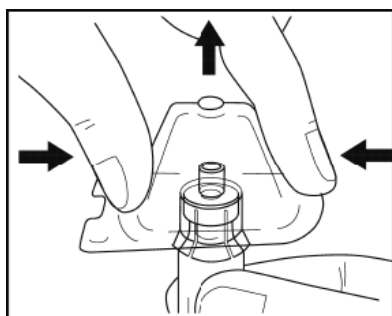
- Tenendo la siringa in mano, rompa il cappuccio bianco con l'altra mano.
- Non usi la siringa se il cappuccio bianco è assente, allentato o danneggiato.



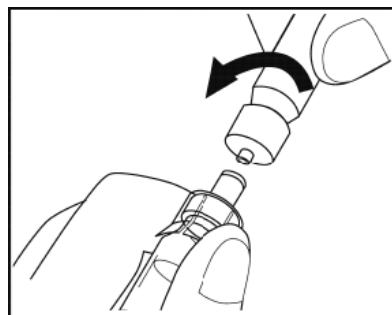
- **Non tocchi** la punta della siringa e ne eviti il contatto con qualsiasi superficie.
- Posizioni la siringa sulla superficie piana pulita.

Passo 6 - Collegamento della siringa all'adattatore e al flaconcino

- Prenda il flaconcino con l'adattatore applicato.
- Tenendo il flaconcino con una mano, rimuova la confezione in plastica dall'adattatore premendo sui lati della confezione dell'adattatore con l'altra mano e quindi sollevando la confezione verso l'alto. Faccia attenzione che l'adattatore non si stacchi dal flaconcino.

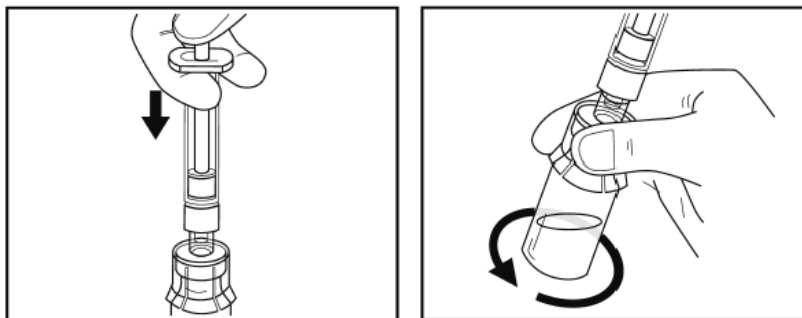


- Tenga l'adattatore collegato al flaconcino con una mano. Posizioni la punta della siringa sul connettore dell'adattatore per flaconcino.
- Blocchi delicatamente la siringa sul flaconcino ruotandola in senso orario fino a quando avvertirà resistenza.



Passo 7 - Preparazione della soluzione

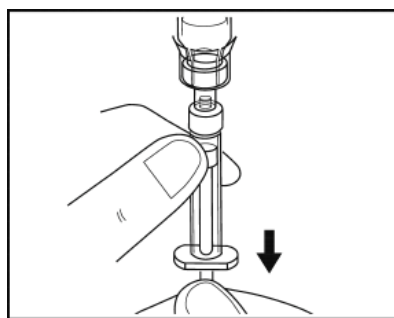
- Tenga il flaconcino in posizione verticale sulla superficie con la siringa rivolta verso il basso.
- Prema lentamente lo stantuffo della siringa verso il basso fino a quando la siringa non sarà vuota. Non rimuova la siringa dal flaconcino.
- Con la siringa ancora collegata all'adattatore per flaconcino, faccia ruotare delicatamente il flaconcino con la siringa collegata fino a quando la polvere si sarà sciolta. Eviti la formazione di schiuma. **Non agiti** il flaconcino.



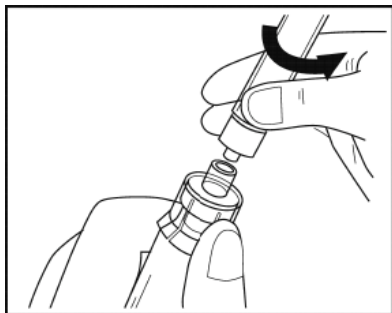
- Lasci riposare il flaconcino con la siringa applicata su una superficie per **5 minuti** a temperatura ambiente per consentire il completo dissolvimento della soluzione. Lo stantuffo può risalire da solo, ma è normale.
- Trascorsi questi 5 minuti passi immediatamente al passo 8.

Passo 8 - Prelievo della soluzione

- **Controlli la soluzione** per verificare la presenza di particelle. La polvere deve essere completamente sciolta e la soluzione deve essere limpida.
- Prema lentamente lo stantuffo della siringa fino in fondo.
- Capovolga l'insieme di flaconcino, adattatore e siringa.
- Mantenendolo in posizione verticale, tiri lentamente lo stantuffo per trasferire tutta la soluzione nella siringa. Non la agiti.



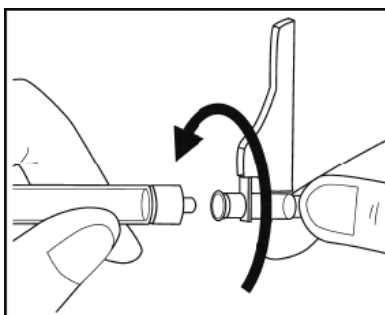
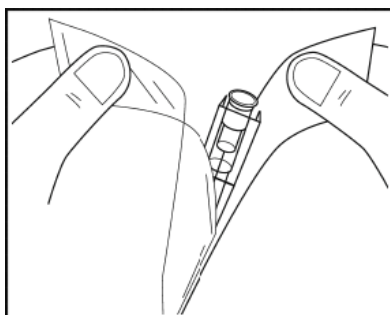
Passo 9 - Preparazione della siringa per la somministrazione



- Capovolga nuovamente l'insieme di flaconcino, adattatore e siringa raddrizzandolo (con la siringa in alto). Stacchi la siringa piena dall'adattatore tenendo l'adattatore in una mano e ruotando delicatamente la siringa in senso antiorario.
- Getti il flaconcino e l'adattatore collegato in un contenitore per lo smaltimento appropriato.
- **Non tocchi** la punta della siringa e ne eviti il contatto con la superficie. Posizioni la siringa sulla superficie piana pulita.
- Proceda al passo 10 per iniettare caplacizumab sotto la cute dell'addome. Le istruzioni per i professionisti sanitari su come iniettare Cablivi in vena sono fornite alla fine del foglio.

Passo 10 - Collegamento dell'ago

- Apra la confezione dell'ago strappando la copertura in carta e rimuova l'ago con il cappuccio protettivo.

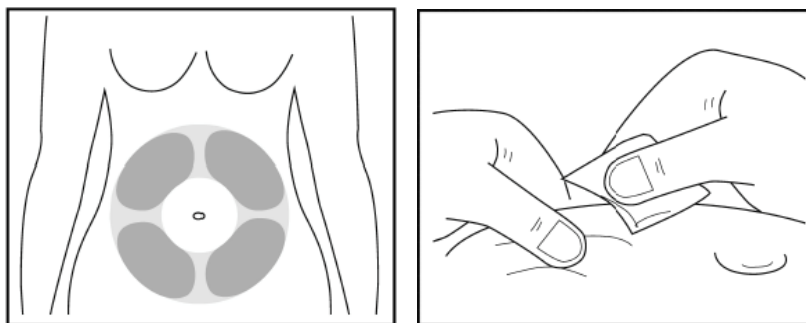


- Senza rimuovere il cappuccio dell'ago, colleghi l'ago alla siringa ruotando in senso orario fino a quando avvertirà resistenza.
- Tiri indietro il dispositivo di sicurezza dell'ago.
- **Controlli il contenuto della siringa.** Non usi il farmaco se presenta torbidità, particelle o qualsiasi altra anomalia visibile. In tal caso, contatti il medico o un infermiere.

Passo 11 - Preparazione del sito di iniezione per l'iniezione sottocutanea

- Selezioni una sede adeguata ("sito di iniezione") sull'addome per praticare l'iniezione sottocutanea.

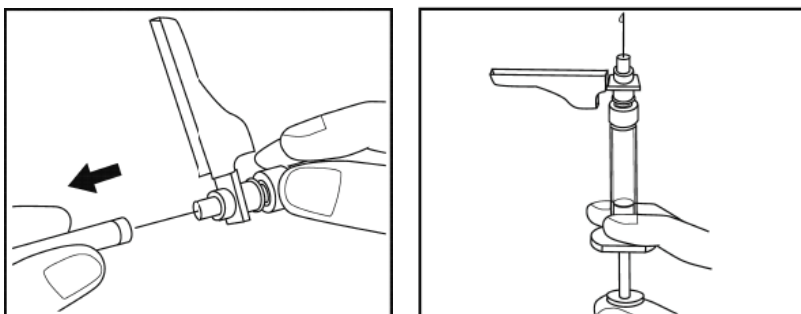
Eviti l'area attorno all'ombelico. Selezioni un sito di iniezione diverso da quello utilizzato il giorno precedente per consentire alla cute di rigenerarsi dopo l'iniezione.



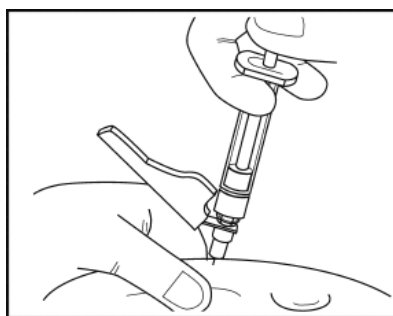
- Usare il secondo tampone imbevuto di alcol per pulire il sito di iniezione scelto.

Passo 12 - Somministrazione

- Rimuovere con attenzione il cappuccio protettivo dall'ago e gettarlo. Assicurarsi che l'ago non tocchi nulla prima dell'iniezione.
- Tenere la siringa a livello degli occhi con l'ago rivolto verso l'alto.
- Rimuovere eventuali bolle d'aria picchiando con un dito sul lato della siringa affinché le bolle risalgano verso la punta. Premere quindi lentamente lo stantuffo fino a far uscire una piccola quantità di liquido dall'ago.
- Stringere delicatamente la cute pulita tra il pollice e l'indice per formare una piega.



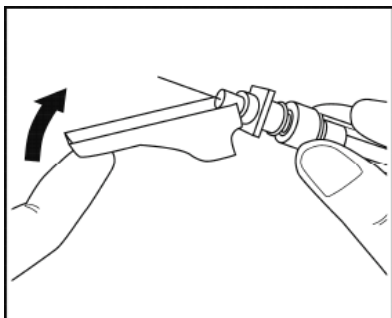
- Trattenere la piega della cute per tutta la durata dell'iniezione.
- Inserire l'ago per tutta la sua lunghezza nella piega della cute mantenendo l'inclinazione mostrata in figura.
- Premere lo stantuffo verso il basso fino in fondo.



- Estrarre l'ago mantenendo la stessa angolazione usata per l'inserimento. Non strofinare il sito di iniezione.

Passo 13 - Dopo la somministrazione

- Immediatamente dopo l'iniezione, portare il dispositivo di protezione sopra l'ago, fino a bloccarlo in posizione.



- Gettare la siringa con l'ago in un contenitore per lo smaltimento.

Se usa più Cablivi di quanto deve

Un sovradosaggio è improbabile poiché ogni flaconcino contiene solo una dose singola. Informi il medico se pensa di avere assunto una dose eccessiva.

Se dimentica di usare Cablivi

Se salta una dose, potrà comunque assumerla entro 12 ore dall'orario previsto. Se invece sono passate più di 12 ore da quando avrebbe dovuto assumere la dose, non prenda la dose dimenticata, bensì inietti la dose successiva all'orario previsto.

Se interrompe il trattamento con Cablivi

Per ottenere il massimo beneficio dal trattamento, è importante usare Cablivi come prescritto e per tutto il tempo indicato dal medico. Si rivolga al medico prima di interrompere il trattamento poiché un'interruzione prematura potrebbe causare la ricomparsa della malattia.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Contatti immediatamente il medico se presenta uno dei seguenti effetti collaterali gravi.

Sanguinamento prolungato o eccessivo.

Il medico potrebbe decidere di tenerLa sotto attenta osservazione o modificare il trattamento.

In uno studio clinico, gli effetti collaterali sono stati segnalati con le seguenti frequenze:

Molto comune, può interessare più di 1 persona su 10

- sanguinamento gengivale
- febbre
- stanchezza
- mal di testa
- epistassi
- orticaria

Comune, può interessare fino a 1 persona su 10

- sanguinamento oculare
- vomito con sangue
- sangue nelle feci
- feci nere, catramose
- sanguinamento dallo stomaco

- emorroidi sanguinanti
- sanguinamento rettale
- reazioni nel sito di iniezione: eruzione cutanea, prurito e sanguinamento
- sanguinamento cerebrale evidenziato da forte mal di testa a rapida insorgenza, vomito, ridotto livello di coscienza, febbre, talvolta crisi convulsive e rigidità del collo o dolore al collo
- dolore muscolare
- ictus
- sangue nelle urine
- sanguinamento eccessivo durante le mestruazioni
- sanguinamento vaginale
- tosse con emissione di sangue
- respiro corto
- lividi

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Cablivi

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola esterna dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Cablivi può essere conservato ad una temperatura non superiore a 25 °C per un singolo periodo massimo di 2 mesi, ma non oltre la data di scadenza. Non riporre Cablivi in frigorifero dopo la conservazione a temperatura ambiente. Non esporre mai a temperature superiori a 30 °C.

Non usi Cablivi se nota la presenza di particelle o alterazioni del colore prima della somministrazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Cablivi

- **flaconcino con polvere**
 - Il principio attivo è caplacizumab.
Ogni flaconcino contiene 10 mg di caplacizumab.
 - Gli altri componenti sono: saccarosio, acido citrico anidro, citrato trisodico diidrato (vedere paragrafo 2 "Cablivi contiene sodio") e polisorbato 80.
- **siringa preriempita**
 - La siringa preriempita contiene 1 mL di acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Cablivi e contenuto della confezione

Cablivi viene fornito sotto forma di:

- polvere bianca per soluzione iniettabile in un flaconcino di vetro e
- acqua per preparazioni iniettabili in una siringa preriempita per dissolvere la polvere

Dopo la dissoluzione della polvere nel solvente, la soluzione è limpida, incolore o leggermente giallognola.

Cablivi è disponibile in

- confezioni singole ciascuna contenente 1 flaconcino contenente caplacizumab in polvere, 1 siringa preriempita contenente solvente, 1 adattatore per flaconcino, 1 ago e 2 tamponi imbevuti di alcol
- confezioni multiple ciascuna contenente 7 confezioni singole
- confezioni multiple ciascuna contenente 7 flaconcini contenenti caplacizumab in polvere, 7 siringhe preriempite contenenti solvente, 7 adattatori per flaconcino, 7 aghi e 14 tamponi imbevuti di alcol.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 04 36 996

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

sanofi-aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Genzyme Europe B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

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

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

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito Web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

L'iniezione del bolo endovenoso di Cablivi prevista all'inizio del trattamento deve essere somministrata da un professionista sanitario. La preparazione di una dose di Cablivi per iniezione endovenosa deve avvenire seguendo la stessa procedura prevista per l'iniezione sottocutanea (vedere Istruzioni per l'uso, passi da 1 a 9, al paragrafo 3).

Cablivi può essere somministrato per via endovenosa collegando la siringa preparata a una connessione Luer Lock standard per linee endovenose o utilizzando un ago adeguato. Il lavaggio della linea si può eseguire con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).