

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

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 caplaczumab*.

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

* Caplaczumab 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 e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com peso igual ou superior a 40 kg 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 caplaczumab antes de plasmaférese.

Doses subsequentes

Administração subcutânea diária de 10 mg de caplaczumab após conclusão de cada plasmaférese durante o período de tratamento de plasmaférese diário, seguida de uma injeção subcutânea diária de 10 mg de caplaczumab 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 imunossupressores e continuar a administração subcutânea diária de 10 mg de caplaczumab 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 caplaczumab foi administrado diariamente até 71 dias consecutivos. Estão disponíveis dados de repetição de tratamento com caplaczumab (ver secção 5.1).

Doses esquecidas

A primeira dose de caplacizumab deve ser administrada por via intravenosa antes da plasmaférrese inicial. Se a administração da primeira dose intravenosa de caplacizumab for esquecida e a plasmaférrese já tiver sido administrada, a primeira dose de caplacizumab deve ainda ser administrada por via intravenosa após a conclusão da plasmaférrese e a dose seguinte deve ser administrada por via subcutânea no dia seguinte, de acordo com o calendário posológico habitual.

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 estabelecidas em estudos clínicos. A posologia de Cablivi em adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com peso igual ou superior a 40 kg é a mesma que em adultos (ver secção 5.2). Não pode ser feita nenhuma recomendação sobre a posologia de Cablivi em doentes pediátricos com peso corporal inferior a 40 kg.

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

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Hemorragia

Cablivi aumenta o risco de hemorragia. Casos de hemorragias maiores, incluindo hemorragias associadas a risco de vida e fatais foram reportados em doentes que utilizaram caplacizumab, maioritariamente com uso concomitante de agentes antiplaquetários ou anticoagulantes. O caplacizumab deve ser usado com precaução em doentes com condições subjacentes que possam predispor a maior risco de hemorragia.

Em caso de hemorragia 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. Se o tratamento com Cablivi for retomado, os sinais de hemorragia devem ser monitorizados atentamente.

No contexto de uso concomitante de anticoagulantes orais, antiplaquetários, agentes trombolíticos ou heparina

O risco de hemorragia aumenta com o uso concomitante de Cablivi com outros medicamentos que afetam a hemostase e a coagulação. O início ou a continuação do tratamento com anticoagulantes orais (por exemplo, antagonistas da vitamina K ou anticoagulantes orais diretos (DOAC) como inibidores da trombina ou inibidores do fator Xa), agentes antiplaquetários, agentes trombolíticos tais como uroquinase, ativador do plasminogénio tecidual (t-PA) (por exemplo, alteplase) ou heparina requer uma consideração cuidadosa 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) tem de ser acompanhada por monitorização clínica atenta.

Em doentes que se submetem a cirurgia

Se um doente se submeter a uma cirurgia eletiva, a um procedimento dentário invasivo ou a outra intervenção invasiva, o doente deverá ser aconselhado a informar o médico ou dentista que está a utilizar caplacizumab e é recomendado suspender o tratamento por, pelo menos, 7 dias antes da intervenção planeada. O doente também deverá notificar o médico que supervisiona o tratamento com caplacizumab sobre o procedimento planeado. Após o risco de hemorragia devido a cirurgia ter sido resolvido, e o tratamento com caplacizumab retomado, o doente deverá ser cuidadosamente monitorizado relativamente a sinais de hemorragia.

Se for necessária cirurgia de emergência, a utilização do concentrado de fator von Willebrand é recomendado 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.

Teor em sódio

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

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), agentes antiplaquetários, agentes trombolíticos tais como

uroquinase, t-PA (por exemplo, alteplase) ou heparina (ver secção 4.4 *No contexto de utilização concomitante de anticoagulantes orais, antiplaquetários, agentes trombolíticos ou 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 nos estudos clínicos TITAN e HERCULES 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).

Tabela 1. Lista de reações adversas nos estudos TITAN e HERCULES

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Muito frequentes	Frequentes
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Enfarre cerebral
Afeções oculares		Hemorragia ocular*
Vasculopatias		Hematoma*
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Epistaxe*	Dispneia, hemoptise*

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Muito frequentes	Frequentes
Doenças gastrointestinais	Hemorragia gengival*	Hematemes*, hematoquezia*, melena*, hemorragia gastrointestinal superior*, hemorragia hemorroidal*, hemorragia retal*, hematoma da parede abdominal*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Urticária	
Afeções musculosqueléticas 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. No período pós-comercialização, foram reportados casos de hemorragias maiores, incluindo hemorragias associadas a risco de vida e fatais em doentes que utilizaram caplacizumab, maioritariamente com uso concomitante de agentes antiplaquetários ou anticoagulantes. Em caso de hemorragia clinicamente significativa, considere as ações delineadas nas secções 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 ristocetina (RIPA, *ristocetin-induced platelet aggregation*) e cofator de ristocetina (RICO, *ristocetin cofactor*). A inibição total da agregação plaquetária mediada pelo fator von Willebrand por caplacizumab é indicada pela descida dos níveis de RIPA e RICO abaixo dos 10% e 20%, respetivamente. Todos os estudos clínicos com caplacizumab demonstraram descidas rápidas nos níveis de RIPA e/ou RICO após o início do tratamento, com recuperação para níveis de *baseline* 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 RICO 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 transportador para o fator VIII, níveis reduzidos de antigénio do fator von Willebrand resultaram numa redução semelhante nos níveis do fator VIII:C. Os níveis reduzidos de antigénio do fator von Willebrand e do FVIII:C foram transitórios e regressaram aos valores de *baseline* após cessação do tratamento.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança de caplacizumab em adultos com um episódio de PTTa foram estabelecidas em 3 estudos aleatorizados e controlados: Estudo de Fase III ALX0681-C301 “HERCULES”, estudo de Fase III ALX0681-C302 “Post-HERCULES” e estudo de Fase II ALX-0681-2.1/10 “TITAN”.

Eficácia

Estudo ALX0681-C301 (HERCULES)

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 iminente de recorrência), o tratamento poderia 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 havia evidência da ocorrência de doença subjacente, 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 *baseline* 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 no tempo até resposta da 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 da PTTa (3/72; placebo 28/73) ou pelo menos 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; recaída: 6/72) comparado com o grupo do placebo (28/73; recaída 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.

Tabela 2. Resumo do número de dias de plasmaférese (PE), volume total de PE usado, número de dias no hospital e na UCI na população ITT

		Placebo	Caplacizumab
Número de dias da plasmaférese (dias)	N Média (EP)	73 9,4 (0,81)	71 5,8 (0,51)
Volume total 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

Estudo ALX0681-C302 (Post-HERCULES)

O estudo Post-HERCULES foi um estudo de Fase III de seguimento do estudo HERCULES (estudo principal), durante 36 meses, para avaliar os resultados a longo prazo, bem como a segurança e eficácia da utilização repetida do caplacizumab em doentes que experienciaram uma recorrência de

PTTa. No total, 104 dos 108 doentes que completaram o estudo principal (75 que receberam caplacizumab no estudo HERCULES, dos quais 49 não tiveram recorrências de PTTa antes da inclusão no estudo Post-HERCULES, e 29 que receberam apenas o tratamento padrão no estudo HERCULES) entraram no estudo Post-HERCULES, no qual os doentes compareceram a duas visitas por ano. Os doentes podiam receber caplacizumab em regime aberto para o tratamento de uma recorrência de PTTa juntamente com o tratamento padrão.

No total, 19 doentes tiveram pelo menos uma recorrência de PTTa e seis doentes tiveram uma segunda recorrência. Para os doentes tratados com caplacizumab devido a uma recorrência, todos os acontecimentos de PTTa desde o primeiro episódio de recorrência foram resolvidos ou estavam em resolução no final do estudo.

O perfil geral de segurança do retratamento com caplacizumab foi consistente com o observado noutros estudos clínicos de PTTa.

Imunogenicidade

Em estudos clínicos, até 11% dos doentes desenvolveram anticorpos antimedicamento (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

Consulte a secção 4.2 para informações sobre a utilização pediátrica e a secção 5.2 para resultados dos estudos de modelação e simulação para doentes pediátricos. Não existem dados clínicos para doentes pediátricos.

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 em 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. O $t_{1/2}$ 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. O peso corporal afetou a farmacocinética de caplacizumab (ver abaixo, População pediátrica). As diferenças nas diferentes subpopulações foram investigadas. Nas populações estudadas; o sexo, idade, grupo sanguíneo e raça não afetaram a farmacocinética de caplacizumab de forma clinicamente significativa.

Compromisso hepático ou renal

Não foi conduzido qualquer estudo formal sobre o efeito do 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.

População pediátrica

Com base em dados obtidos a partir de estudos clínicos em adultos, foi desenvolvido um modelo populacional farmacocinético-farmacodinâmico (PK/PD), que descreve a interação entre caplacizumab e o antígeno do fator de von Willebrand (FvW: Ag), em diferentes populações adultas após administração intravenosa e subcutânea de caplacizumab em vários níveis de dose. Foram realizadas simulações em crianças de 2 a menos de 18 anos de idade, com base neste modelo de PK/PD, prevendo que a exposição e a supressão do FvW: Ag sejam semelhantes às dos adultos quando 10 mg/dia é utilizada em crianças com um peso corporal ≥ 40 kg e quando 5 mg/dia é utilizada em crianças com peso corporal < 40 kg.

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 exacerbada, 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 antígeno do fator von Willebrand, e consequentemente 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 embriofetal 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 muito 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 epidídimos) e nas fêmeas (análise histopatológica dos órgãos reprodutores, citologia vaginal periódica).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

Sacarose
Ácido cítrico anidro (E 330)
Citrato Trissódico di-hidratado (E 331)
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

5 anos.

Solução reconstituída

Foi demonstrada estabilidade química e física em utilização durante 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).

Cabliv 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
Data da última renovação: 17 de abril de 2023

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 (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS 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.

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

- Plano de gestão do risco (PGR)**

O titular de autorização de introdução no mercado (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 aspectos.

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 Willebrand.

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

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. 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. 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 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

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. 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 solução injetável
caplacizumab
IV e SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

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

EXP

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

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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis 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 indesejáveis 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 e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com peso igual ou superior a 40 kg. 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 ou apresentar sintomas incomuns como dor de cabeça, falta de ar, cansaço ou desmaio, que podem indicar hemorragia interna grave. O seu médico poderá pedir-lhe que pare o tratamento. O médico irá dizer-lhe quando pode iniciar novamente o tratamento.
- está a utilizar medicamentos que previnem ou tratam coágulos sanguíneos, tais como varfarina, heparina, rivaroxaban, apixaban. 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 12 anos e com peso corporal inferior a 40 kg..

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, rivaroxabano ou apixabano, 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 (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “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 plasmaférrese.

- **doses subsequentes**
 - 1 frasco para injetáveis uma vez por dia sob a forma de injeção subcutânea (sob a pele da barriga)
 - a injeção subcutânea será administrada após cada plasmaférrese diária
 - após a plasmaférrese 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

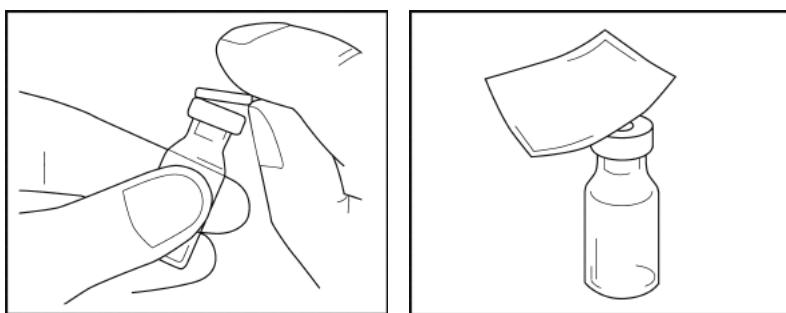
- Lave bem as mãos com sabão e água.
- Prepare uma superfície plana limpa para colocar a embalagem do *kit*.
- Certifique-se de que tem um recipiente para eliminação de resíduos à mão.

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.

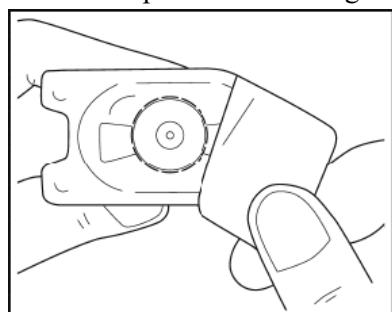
Passo 3 – Desinfetar a rolha de borracha

- 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.



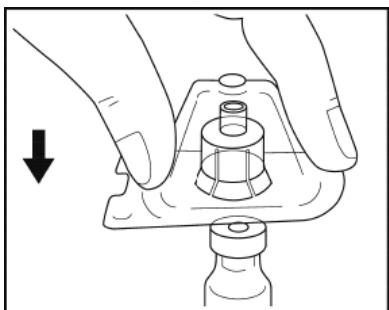
Passo 4 – Colocar o adaptador

- 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.



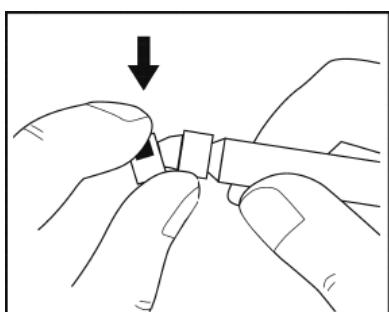
- Coloque o adaptador sobre o frasco para injetáveis, mantendo o adaptador na embalagem de plástico.

- 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

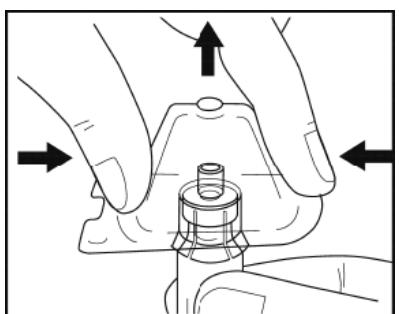
- Segurando a seringa na mão, retire a tampa branca com a outra mão.
- Não utilize a seringa se esta tampa branca estiver em falta, estiver solta ou danificada.



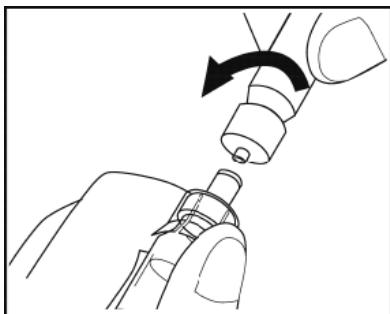
- **Não toque** na ponta da seringa nem permita que entre em contacto com quaisquer outras superfícies.
- Coloque a seringa na superfície plana limpa.

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.

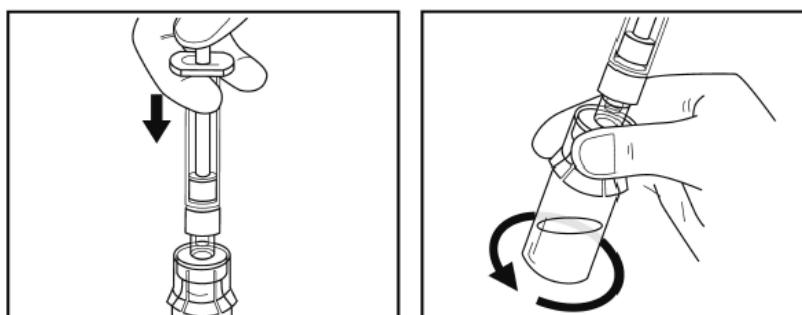


- Segure o adaptador com o frasco para injetáveis ligado com uma mão. Coloque a ponta da seringa na parte do conector do adaptador do frasco para injetáveis.
- De forma suave fixe a seringa ao frasco para injetáveis rodando-a no sentido dos ponteiros do relógio até sentir resistência.



Passo 7 – Preparar a solução

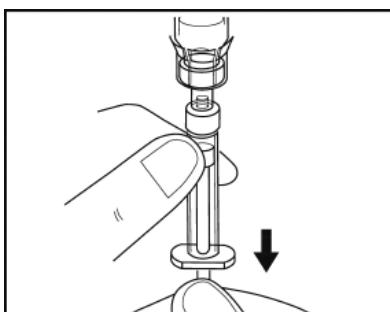
- Mantenha o frasco para injetáveis na posição vertical na superfície com a seringa a apontar para baixo.
- Lentamente empurre o êmbolo da seringa até que a seringa esvazie. Não remova a seringa do frasco para injetáveis.
- Com a seringa ainda ligada ao adaptador do frasco para injetáveis, rode suavemente 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.



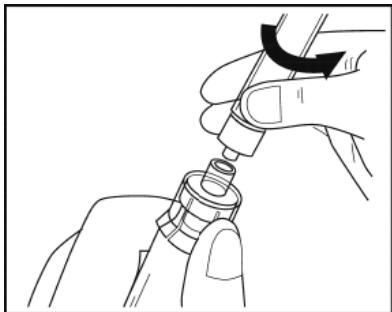
- Deixe que o frasco para injetáveis com a seringa ligada fique numa superfície durante **5 minutos** à temperatura ambiente para permitir que a solução se dissolva completamente. O êmbolo poderá subir por si só novamente – isto é normal.
- Avance para o passo 8 imediatamente após estes 5 minutos.

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.



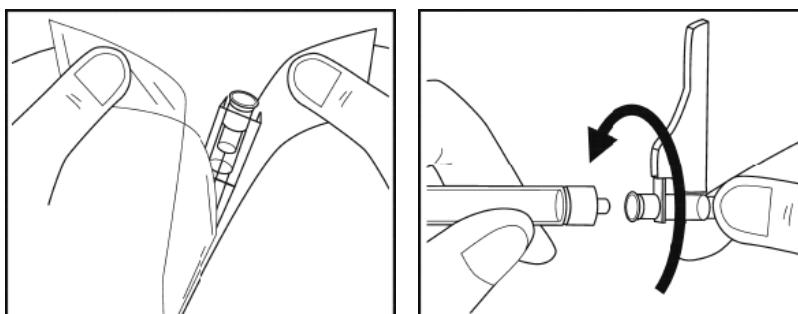
Passo 9 – Preparar a seringa para administração



- 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.

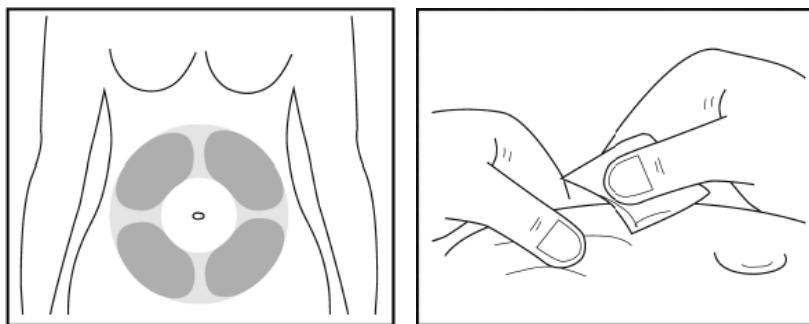
Passo 10 – Colocar a agulha

- 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.

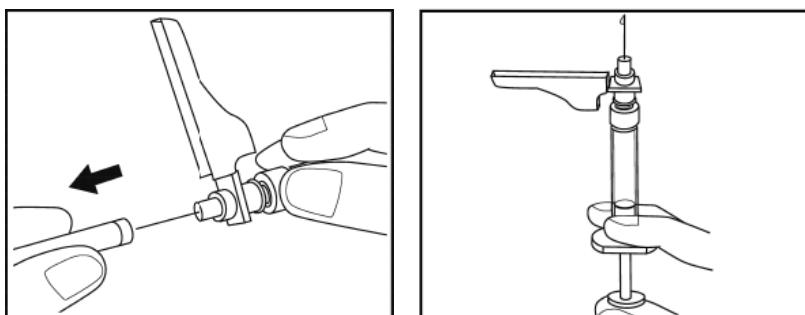
Passo 11 – Preparar o local da injeção para injeção sob a pele



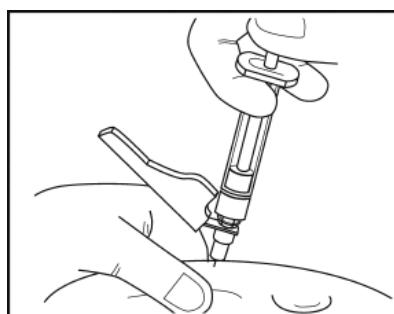
- Selecione um local adequado (“local da injeção”) na barriga para a injeção sob a pele. Evite a área em torno do umbigo. Selecione um local de injeção diferente do que utilizou no dia anterior para ajudar a pele a recuperar após a injeção.
- Utilize o segundo toalhete com álcool para limpar o local 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.



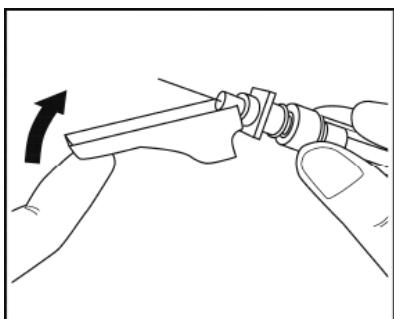
- Segure esta prega de pele durante a injeção.
- Insira a agulha na totalidade na prega de pele num ângulo como se mostra na figura.
- Prima o êmbolo para baixo até onde não conseguir mais.



- 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 prescrito e durante o tempo que o médico indicar. Fale com o seu médico antes de interromper o tratamento, porque interromper demasiado cedo pode fazer com que a sua condição volte.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

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

Hemorragia longa ou excessiva.

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

Foram comunicados efeitos indesejáveis 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 indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, 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 (ver secção 2 “Cablivi contém sódio”), polissorbato 80.
- **seringa pré-cheia**
A seringa pré-cheia contém 1 ml de água para preparações injetáveis.

Qual o aspetto 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 multiplas, cada uma contendo 7 embalagens individuais.
- embalagens multidose, 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
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi 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 Winthrop Industrie
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
Sanofi 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 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

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em .

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 intravenosos ou utilizando uma agulha adequada. O cateter pode ser lavado com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).