

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cablivi 10 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas med pulver indeholder 10 mg caplacizumab*.

Hver fyldt injektionssprøjte med solvens indeholder 1 ml vand til injektionsvæsker.

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Hvidt frysetørret pulver.

Solvensen er en klar, farveløs væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Cablivi er indiceret til behandling af voksne og unge på 12 år og derover, der mindst vejer over 40 kg, som oplever en episode med erhvervet trombotisk trombocytopenisk purpura (aTTP) i forbindelse med plasmaudskiftning og immunsuppression.

4.2 Dosering og administration

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

Dosering

Første dosis

Intravenøs injektion af 10 mg caplacizumab før plasmaudskiftning.

Efterfølgende doser

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

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

I det kliniske udviklingsprogram blev caplacizumab givet dagligt i op til 71 fortløbende dage. Der foreligger data om genbehandling med caplacizumab (se pkt. 5.1).

Glemte dosis

Den første dosis caplacizumab skal administreres intravenøst før den første plasmaudskiftning. Hvis administrationen af den første intravenøse dosis caplacizumab bliver glemt, og plasmaudskiftning allerede er administreret, skal den første dosis caplacizumab stadig administreres intravenøst, efter at plasmaudskiftningen er afsluttet, og den næste dosis skal administreres subkutan den følgende dag i henhold til det normale doseringsskema.

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

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

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

Ældre

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

Pædiatrisk population

Sikkerheden og effekten af caplacizumab i den pædiatriske population er ikke klarlagt i kliniske studier. Doseringen af Cablivi i unge på 12 år og derover, der mindst vejer over 40 kg, er den samme som for voksne (se pkt. 5.2). Der kan ikke fremsættes nogen anbefalinger for doseringen af Cablivi hos pædiatriske patienter under 40 kg kropsvægt.

Administration

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

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Blødning

Cablivi øger risikoen for blødning. Der er rapporteret tilfælde af alvorlige blødninger, herunder livstruende og dødelige blødninger, hos patienter, der får caplacizumab, hovedsageligt hos patienter, der behandles samtidigt med antitrombotiske lægemidler eller antikoagulantia. Caplacizumab bør anvendes med forsigtighed hos patienter med underliggende tilstande, der kan prædisponere dem for en højere risiko for blødning.

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

Ved samtidig brug af orale antikoagulantia, antitrombotiske lægemidler, trombolytiske lægemidler eller heparin

Risikoen for blødning er øget ved samtidig behandling med Cablivi og andre lægemidler, der påvirker hæmostase og koagulation. Initiering eller fortsættelse af behandling med orale antikoagulantia (f.eks. K-vitamin antagonist eller direkte orale antikoagulantia [DOAK] som f.eks. trombinhæmmere eller faktor Xa-hæmmere), antitrombotiske lægemidler, trombolytiske lægemidler som urokinase, vævsplasminogenaktivator (t-PA) (f.eks. alteplase) eller heparin kræver nøje overvejelse og tæt klinisk monitorering.

Hos patienter med koagulopati

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

Hos patienter, der skal opereres

Hvis en patient skal gennemgå elektiv kirurgi, en invasiv tandbehandling eller andre invasive indgreb, skal patienten rådes til at informere lægen eller tandlægen om, at de får caplacizumab, og behandlingen bør stoppes mindst 7 dage før det planlagte indgreb. Patienten skal også informere den læge, der fører tilsyn med behandlingen med caplacizumab, om den planlagte procedure. Efter risikoen for operativ blødning er ophørt og caplacizumab er genoptaget, skal patienten monitoreres tæt for blødning.

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

Svært nedsat leverfunktion

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

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier med caplacizumab sammen med orale antikoagulantia (f.eks. K-vitamin antagonist, direkte orale antikoagulantia [DOAK], som f.eks. trombinhæmmere eller faktor Xa-hæmmere), antitrombotiske lægemidler, trombolytiske lægemidler som urokinase, t-PA (f.eks. alteplase) eller heparin (se pkt. 4.4 *Ved samtidig brug af orale antikoagulantia, antitrombotiske lægemidler, trombolytiske lægemidler eller heparin*).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

For en sikkerheds skyld bør Cablivi undgås under graviditeten.

Amning

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

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oversigt over bivirkningsprofilen

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

Tabel over bivirkninger

Nedenstående bivirkninger er angivet efter MedDRA systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1. Tabel over bivirkninger i studierne TITAN og HERCULES

MedDRA Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig
Nervesystemet	Hovedpine	Cerebral infarkt
Øjne		Øjenblødning*
Vaskulære sygdomme		Hæmatom*
Luftveje, thorax og mediastinum	Epistaxis*	Dyspnø, hæmoptyse*
Mave-tarm-kanalen	Gingival blødning*	Hæmatemese*, hæmotokesi, melæna*, øvre gastrointestinal blødning*, hæmoridal blødning*, rektal blødning*, hæmatom i abdominalvæggen*
Hud og subkutane væv	Urticaria	

MedDRA Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgi
Nyrer og urinveje		Hæmaturi*
Det reproduktive system og mammae		Menoragi*, vaginal blødning*
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi, træthed	Blødning på injektionsstedet*, kløe på injektionsstedet, erytem på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Subaraknoidal blødning*

*Blødningshændelser: Se nedenfor

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Blødning

I kliniske studier forekom blødningshændelser i forskellige legemsfunktioner, uafhængigt af behandlingsvarigheden. Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af alvorlige blødninger, inklusive livstruende og dødelige blødninger, hos patienter, der får caplacizumab, hovedsageligt hos patienter, der behandles samtidigt med antitrombotiske lægemidler eller antikoagulantia. I tilfælde af klinisk signifikant blødning skal handlingerne beskrevet i pkt. 4.4 og 4.9 overvejes.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamisk virkning

Måltrettet inhibition

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

Måltrettet disposition

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

Klinisk virkning og sikkerhed

Effekten og sikkerheden af caplacizumab hos voksne, der oplever en episode af aTTP, blev fastlagt i 3 randomiserede, kontrollerede studier: Fase III studie ALX0681-C301 "HERCULES", Fase III studie ALX0681-C302-"Post-HERCULES" og Fase II studie ALX-0681-2.1/10 "TITAN".

Effekt

Studie ALX0681-C301 (HERCULES)

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabel 2. Oversigt over antal dage med plasmaudskiftning, total volumen af anvendt plasma, antal dage på hospital og på intensivafdeling i ITT (intent-to-treat) populationen

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

N: antal evaluerede patienter; SE: Standardfejl

Studie ALX0681-C302 (Post-HERCULES)

Det kliniske studie, Post-HERCULES, var et 36-måneders Fase III opfølgingsstudie af HERCULES (hovedstudie) for at vurdere langtidsresultater samt sikkerheden og effekten ved gentagen brug af caplacizumab hos patienter, som oplevede tilbagevendende episoder af aTTP.

I Post-HERCULES studiet deltog i alt 104 ud af 108 patienter, som havde gennemført hovedstudiet (75 som fik caplacizumab i HERCULES, hvoraf 49 ikke havde tilbagevendende episoder af aTTP forud for deltagelsen i Post-HERCULES og 29, som kun havde fået standardbehandling i HERCULES). Patienterne deltog i besøg 2 gange om året i Post-HERCULES studiet. Patienterne kunne få open-label caplacizumab for behandling af en tilbagevendende episode af aTTP sammen med standardbehandlingen.

I alt havde 19 patienter mindst 1 tilbagevendende episode af aTTP, og seks patienter havde en 2. tilbagevendende episode. Alle aTTP-hændelser fra det første tilbagefald var fortaget eller fortog sig

ved afslutningen af studiet hos de patienter, som blev behandlet med caplacizumab for en tilbagevendende episode.

Den overordnede bivirkningsprofil for genbehandling med caplacizumab var i overensstemmelse med bivirkningsprofilen observeret i andre kliniske studier af aTTP.

Immunogenicitet

I kliniske studier udviklede op til 11 % af patienterne antistoffer mod lægemidlet (ADA). Der blev ikke observeret nogen indvirkning på klinisk effekt, og ingen alvorlige bivirkninger viste sig at være associeret med disse ADA-reaktioner.

Pædiatrisk population

Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk brug og pkt. 5.2 for resultater af modellering og simuleringstudier for pædiatriske patienter. Der er ingen kliniske data for pædiatriske patienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

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

Absorption

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

Fordeling

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

Biotransformation/Elimination

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

Karakteristika i specifikke grupper

Caplacizumabs farmakokinetik blev fastsat ved hjælp af en populationsfarmakokinetisk analyse. Kropsvægten påvirkede caplacizumabs farmakokinetik (se nedenfor, Pædiatrisk population). Forskelle i de forskellige delpopulationer blev undersøgt. I undersøgte populationer påvirkede køn, alder, blodgruppe og race ikke caplacizumabs farmakokinetik i klinisk signifikant grad.

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Der er ikke udført formelle studier af virkningen af nedsat lever- eller nyrefunktion på caplacizumabs farmakokinetik. I PK/PD populationsmodellen havde nyrefunktionen (CRCL) en statistisk signifikant

effekt, der resulterede i begrænset øgning af forventet eksponering (AUC_{ss}) ved svært nedsat nyrefunktion. I de kliniske studier med patienter med TTP, viste patienter med nedsat nyrefunktion ikke yderligere risiko for bivirkninger.

Pædiatrisk population

Baseret på data indsamlet fra kliniske studier med voksne, er en farmakokinetisk-farmakodynamisk (PK/PD) populationsmodel blevet udviklet, som beskriver interaktioner mellem caplacizumab og von Willebrand faktor antigen (vWF:Ag) i forskellige voksne populationer, efter intravenøs og subkutan administration af caplacizumab ved forskellige doser. For børn i alderen 2 år til under 18 år blev der foretaget simulationer baseret på denne PK/PD model, der forudsiger at eksponering og udtrykkelse af vWF:Ag forventes at være sammenlignelige med voksne, når 10 mg/dag bruges hos børn med en kropsvægt på ≥ 40 kg, og når 5 mg/dag bruges hos børn med en kropsvægt på < 40 kg.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

Der blev udført et studie med embryoføtal udvikling hos marsvin uden rapporterede tegn på toksicitet. Et opfølgende toksikokinetisk studie med drægtige marsvin vurderede eksponering af caplacizumab hos mødre og fostre. Resultaterne indikerede eksponering for caplacizumab hos mødre og i meget mindre grad fostrene, uden rapporterede virkninger på fostrets udvikling. Fostereksponeering for caplacizumab hos primater og mennesker er stadig usikkert, da proteiner, der mangler en Fc-del, ikke menes at passere frit gennem placentamembranen.

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Pulver

Saccharose
Citronsyre, vandfri (E 330)
Trinatriumcitratdihydrat (E 331)
Polysorbat 80

Solvens

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligneligheder

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

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

5 år.

Rekonstitueret opløsning

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

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

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

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

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

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pulver

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

Solvens

Fylt injektionssprøjte (type I glascylinderampul lukket med brombutyl gummiprop) med 1 ml vand til injektionsvæsker.

Pakningsstørrelse

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Til både intravenøs og subkutan administration rekonstitueres pulveret i hætteglasset via hætteglasadapteren og al solvens i den fyldte injektionssprøjte. Solvensen skal tilsættes langsomt og

blandes forsigtigt for at undgå, at opløsningen skummer. Lad hætteglasset med den tilsluttede injektionssprøjte stå på en flade i 5 minutter ved stuetemperatur.

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

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

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 31. august 2018
Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

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

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

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

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

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

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

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

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

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

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

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

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

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

Cablivi 10 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
caplacizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

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

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold:

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

Indhold:

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

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

Dato for udtagning fra køleskab: _____

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

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

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

Cablivi

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

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

Cablivi 10 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
caplacizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

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

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Flerstyks pakning: 7 enkeltstyks pakninger

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

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

Dato for udtagning fra køleskab: _____

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1305/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Cablivi

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

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

Cablivi 10 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
caplacizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

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

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold:

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

Dele af en flerstyks pakning må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

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

Dato for udtagning fra køleskab: _____

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

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1305/002

13. BATCHNUMMER

Lot

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

Cablivi

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLASETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

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

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL SOLVENS SPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Solvens til Cablivi

2. ADMINISTRATIONS METODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 ml vand til injektionsvæsker

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Cablivi 10 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning caplacizumab

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

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

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

Cablivi indeholder det aktive stof caplacizumab. Det bruges til at behandle en episode med **erhvervet trombotisk trombocytopenisk purpura** (aTTP) hos voksne og unge på 12 år og derover, der mindst vejer over 40 kg. Det er en sjælden blodstørkningsforstyrrelse, hvor der dannes blodpropper i små blodkar. Disse blodpropper kan blokere blodkar og beskadige hjernen, hjertet, nyrerne eller andre organer. Cablivi forebygger dannelsen af disse blodpropper ved at forhindre blodpladerne i blodet i at klumpe sammen. Derved reducerer Cablivi risikoen for at få en ny episode af aTTP kort tid efter den første.

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

Brug ikke Cablivi

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Fortæl din læge hvis du:

- bløder kraftigt eller oplever usædvanlige symptomer som f.eks. hovedpine, åndenød, træthed eller besvimelse, som kan være tegn på alvorlige indre blødninger. Din læge kan bede dig om at stoppe behandlingen. Lægen vil fortælle dig, når du kan begynde behandlingen igen.
- bruger lægemidler som forebygger eller behandler blodpropper, f.eks. warfarin, heparin, rivaroxaban og apixaban. Din læge vil beslutte, hvordan du skal behandles.
- bruger trombocytfunctions hæmmende midler som f.eks. aspirin, eller lavmolekylært heparin (som forebygger blodpropper). Din læge vil beslutte, hvordan du skal behandles.
- har en blødningsforstyrrelse som f.eks. hæmofili. Din læge vil beslutte, hvordan du skal behandles.
- har en svært nedsat leverfunktion. Din læge vil beslutte, hvordan du skal behandles.

- skal have en operation eller tandbehandling. Din læge vil beslutte, om det kan udsættes, eller om du skal stoppe med Cablivi før din operation eller tandbehandling.

Børn og unge

Cablivi anbefales ikke til børn under 12 år og under 40 kg kropsvægt.

Brug af andre lægemidler sammen med Cablivi

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

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

Graviditet og amning

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

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

Cablivi indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge Cablivi

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

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

Den anbefalede behandling er

- **første dosis**
 - 1 hætteglas indsprøjtet i en blodåre af sundhedspersoner
 - lægemidlet vil blive givet før start af plasmaudskiftning
- **efterfølgende doser**
 - 1 hætteglas dagligt som subkutan injektion (under maveskindet)
 - den subkutane injektion vil blive givet efter hver daglig plasmaudskiftning
 - når den daglige plasmaudskiftning er afsluttet, vil din behandling med Cablivi fortsætte i mindst 30 dage med injektion af 1 hætteglas dagligt.
 - din læge vil måske bede dig om at fortsætte den daglige behandling, indtil de underliggende tegn på din sygdom er behandlet.

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

Brugsanvisning

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

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

Trin 1 – Rengøring

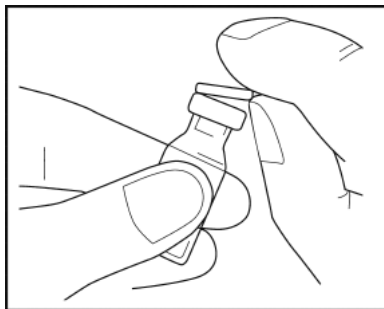
- Vask hænderne grundigt med sæbe og vand.
- Klargør en ren, flad overflade til at lægge kitpakningen på.
- Sørg for, at du har en affaldsbeholder ved hånden.

Trin 2 – Før brug

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

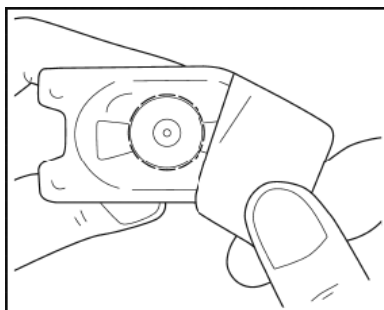
Trin 3 – Desinficer gummiproppen

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

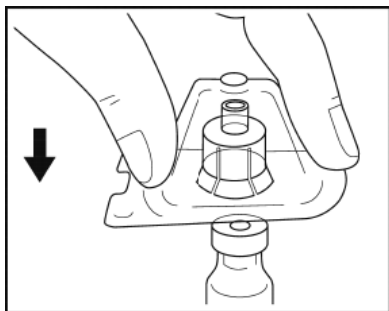


Trin 4 – Fastgørelse af adapteren

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

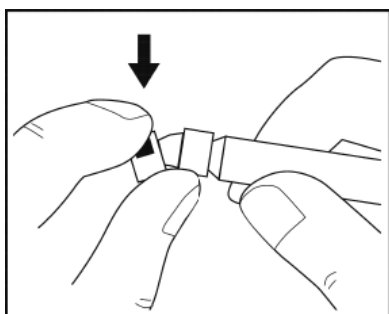


- Placer adapteren over hætteglasset, mens adapteren stadig er i plastikemballagen.
- Tryk fast nedad indtil adapteren klikker på plads, og adapterens spids går gennem hætteglasproppen. Lad adapteren sidde i hætteglasset **med plastikemballagen**.



Trin 5 – Klargøring af injektionssprøjten

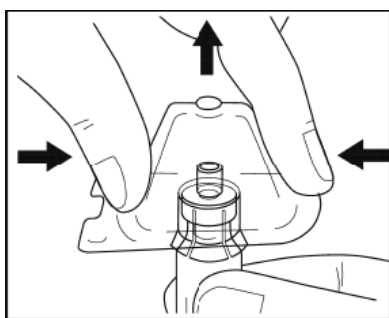
- Hold injektionssprøjten i den ene hånd og knæk den hvide hætte af med den anden hånd.
- Brug ikke injektionssprøjten, hvis den hvide hætte mangler, sidder løst eller er beskadiget.



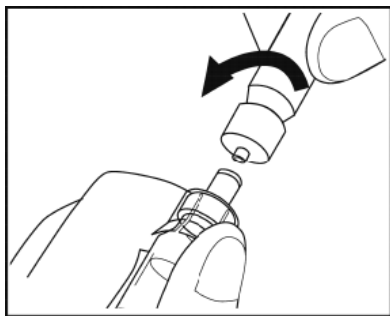
- **Rør ikke** ved injektionssprøjten spids, og lad den ikke komme i kontakt med andre overflader.
- Læg injektionssprøjten på den rene, flade overflade.

Trin 6 – Forbind injektionssprøjten med adapter og hætteglas

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

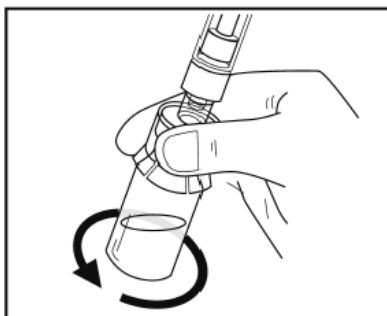
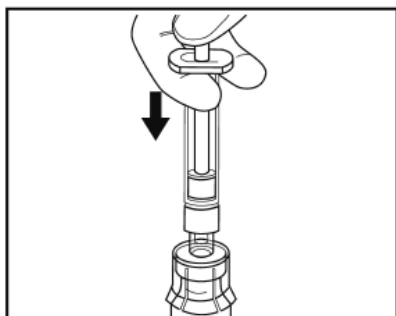


- Hold adapteren med det påsatte hætteglas med den ene hånd. Sæt spidsen af injektionssprøjten på hætteglasadapteren.
- Lås forsigtigt injektionssprøjten på hætteglasset ved at dreje den med uret til der føles modstand.



Trin 7 – Klargør opløsningen

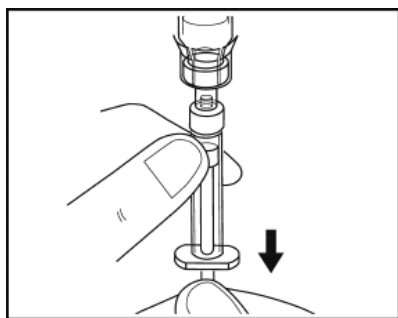
- Lad hætteglasset stå lodret på overfladen med injektionssprøjten pegende nedad.
- Pres langsomt injektionssprøjtes stempel ned, indtil injektionssprøjten er tom. Fjern ikke injektionssprøjten fra hætteglasset.
- Stadig med injektionssprøjten tilsluttet hætteglasadapteren, svinges hætteglasset med den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



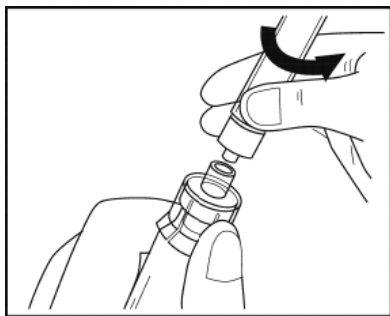
- Lad hætteglasset med tilsluttet injektionssprøjte stå på overfladen i **5 minutter** ved stuetemperatur, for at lade opløsningen blive helt opløst. Stemplet kan gå op igen af sig selv – det er helt normalt.
- Gå straks til trin 8 efter disse 5 minutter.

Trin 8 – Træk opløsningen op

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



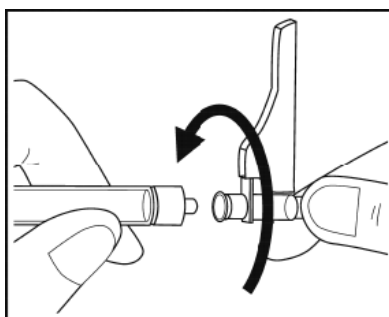
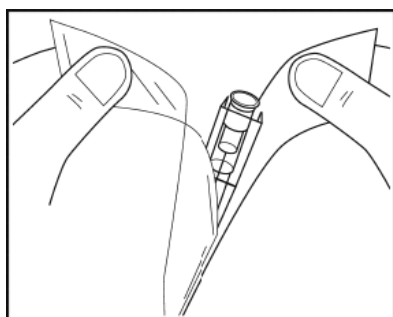
Trin 9 – Klargør injektionssprøjten til administration



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

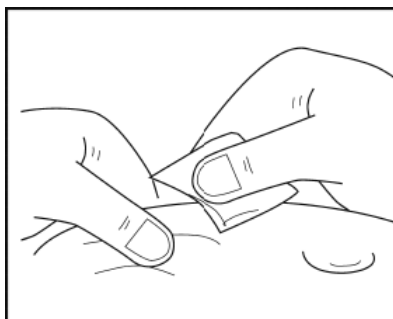
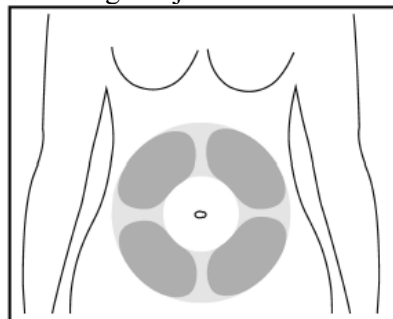
Trin 10 – Fastgør kanylen

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



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

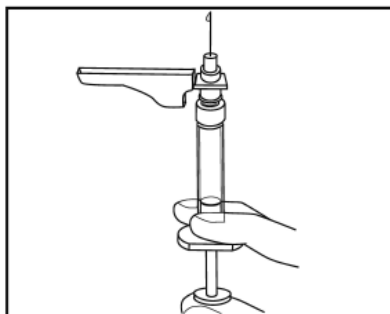
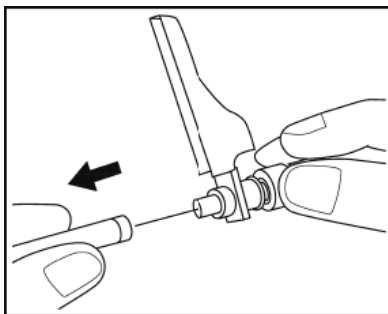
Trin 11 – Klargør injektionsstedet til injektion under huden



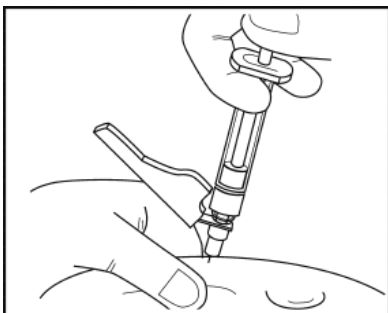
- Vælg et passende sted ("injektionssted") på din mave til injektion under huden. Undgå området omkring navlen. Vælg et andet injektionssted end det, du har brugt den foregående dag, så huden kan komme sig efter injektionen.
- Brug den anden alkoholserviet til at rense det injektionssted, du har valgt.

Trin 12 – Administration

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



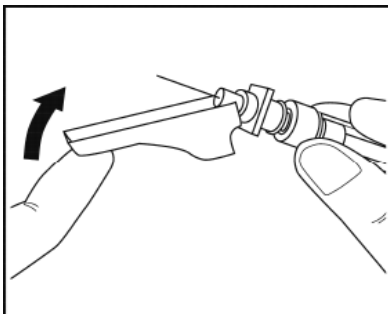
- Hold fast i hudfolden under hele injektionen.
- Indfør hele kanylens længde i hudfolden i en vinkel som vist på illustrationen.
- Tryk stemplet så langt ned, som det kan komme.



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

Trin 13 – Efter administration

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



- Læg injektionssprøjten med kanyle i affaldsbeholderen.

Hvis du har brugt for meget Cablivi

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

Hvis du har glemt at bruge Cablivi

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

Hvis du holder op med at bruge Cablivi

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

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

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

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

Langvarig eller kraftig blødning.

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

Bivirkninger i et klinisk studie er rapporteret med følgende hyppigheder:

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

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

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

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

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i](#)

[Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

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

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

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

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. A hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Cablivi indeholder

- **hætteglas med pulver**
 - Aktivt stof: caplacizumab.
Hvert hætteglas indeholder 10 mg caplacizumab.
 - Øvrige indholdsstoffer: saccharose, citronsyre vandfri, trinatriumcitratdihydrat (se punkt 2 "Cablivi indeholder natrium") og polysorbat 80.
- **fyldt injektionssprøjte**
Den fyldte injektionssprøjte indeholder 1 ml vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Cablivi leveres som:

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

Cablivi fås som

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde

Belgien

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

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 04 36 996

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

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

sanofi-aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

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

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Tel: 800 536389

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

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

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

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

Cablivi kan administreres intravenøst ved at forbinde den klargjorte injektionssprøjte til standard Luer lock af intravenøse linjer eller med en egnet kanyler. Linjen kan skylles med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.