

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cablivi 10 mg, poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de poudre contient 10 mg de caplacizumab*.

Chaque seringue préremplie de solvant contient 1 ml d'eau pour préparations injectables.

* Le caplacizumab est un Nanobody bivalent humanisé produit dans *Escherichia coli* par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre lyophilisée blanche.

Le solvant est un liquide limpide et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cablivi est indiqué dans le traitement des patients adultes et adolescents de plus de 12 ans et de plus de 40 kg présentant un épisode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa) conjointement à un traitement par échanges plasmatiques et par immunosuppresseurs.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Cablivi doit être instauré et supervisé par des médecins expérimentés dans la prise en charge de patients présentant une microangiopathie thrombotique.

Posologie

Première dose

Injection intraveineuse de 10 mg de caplacizumab avant échange plasmatique.

Doses ultérieures

Administration sous-cutanée quotidienne de 10 mg de caplacizumab à la fin de chaque échange plasmatique pendant toute la durée du traitement quotidien par échange plasmatique, suivie d'une injection sous-cutanée quotidienne de 10 mg de caplacizumab pendant 30 jours après l'arrêt du traitement quotidien par échange plasmatique.

Si, à la fin de cette période, certains signes indiquent que l'activité de la maladie n'est pas résolue, il est recommandé d'optimiser le traitement immunosuppresseur et de continuer l'administration sous-cutanée quotidienne de 10 mg de caplacizumab jusqu'à ce que les signes de la maladie sous-jacente soient résolus (par ex., normalisation maintenue du taux d'activité d'ADAMTS13).

Dans le programme de développement clinique, le caplacizumab a été administré quotidiennement pendant une durée maximale de 71 jours consécutifs. Les données sur un retraitement avec caplacizumab sont disponibles (voir rubrique 5.1).

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose de Cablivi, celle-ci peut être administrée dans les 12 heures. Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure à laquelle la dose aurait dû être administrée, la dose oubliée ne doit PAS être administrée et la dose suivante doit être administrée en suivant le schéma posologique habituel.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2). Pour les considérations particulières chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, voir la rubrique 4.4.

Personnes âgées

Bien que l'expérience relative à l'utilisation du caplacizumab chez les personnes âgées soit limitée, aucune donnée ne suggère qu'un ajustement de la dose ou des précautions particulières soient nécessaires chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du caplacizumab dans la population pédiatrique n'ont pas été établies dans les études cliniques. La posologie de Cablivi chez les adolescents de plus de 12 ans et de plus de 40 kg est la même que pour la population adulte. Aucune recommandation de posologie ne peut être faite dans la population pédiatrique pesant moins de 40 kg.

Mode d'administration

La première dose de Cablivi doit être administrée par injection intraveineuse. Les doses suivantes doivent être administrées par injection sous-cutanée dans l'abdomen.

Eviter d'injecter dans la zone située autour du nombril, et les injections consécutives ne doivent pas être pratiquées dans le même quadrant abdominal.

Les patients ou les aidants peuvent injecter le médicament après avoir reçu une formation appropriée à la technique d'injection sous-cutanée.

Pour les instructions concernant la reconstitution de Cablivi avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Saignement

Cablivi augmente le risque de saignement. Des cas de saignements majeurs, y compris des saignements mettant en jeu le pronostic vital et des saignements fatals ont été rapportés chez des patients recevant du caplacizumab, principalement chez ceux utilisant des agents antiplaquettaires ou des anticoagulants de façon concomitante. Le caplacizumab doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des pathologies sous-jacentes pouvant les prédisposer à un risque accru d'hémorragies.

En cas de saignement cliniquement significatif, le traitement par Cablivi doit être interrompu. Si nécessaire, l'utilisation de concentré de facteur Willebrand peut être envisagée pour corriger l'hémostase. Le traitement par Cablivi ne doit être repris qu'après l'avis d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des microangiopathies thrombotiques. Si Cablivi est repris, surveiller étroitement les signes de saignement.

Dans le cadre d'une utilisation concomitante d'anticoagulants oraux, d'agents antiplaquettaires, d'agents thrombolytiques ou d'héparine

Le risque de saignement est augmenté lors de l'utilisation concomitante de Cablivi avec d'autres médicaments affectant l'hémostase et la coagulation. L'instauration ou la poursuite du traitement par des anticoagulants oraux (p. ex., des antagonistes de la vitamine K ou des anticoagulants oraux directs [AOD] tels que les inhibiteurs de la thrombine ou les inhibiteurs du facteur Xa), des agents antiplaquettaires, des agents thrombolytiques tels que l'urokinase, des activateurs tissulaires du plasminogène (t-PA) (par exemple altéplase) ou de l'héparine, nécessite une réflexion approfondie et une étroite surveillance clinique.

Chez les patients atteints de coagulopathies

En raison de l'augmentation potentielle du risque de saignement, l'utilisation de Cablivi chez les patients atteints de coagulopathies sous-jacentes (p. ex. hémophilie, autres déficits en facteur de coagulation) doit s'accompagner d'une étroite surveillance clinique.

Chez les patients nécessitant une intervention chirurgicale

En cas d'intervention chirurgicale programmée, une intervention dentaire invasive ou toute autre intervention invasive, le patient doit être avisé d'informer son médecin ou son chirurgien-dentiste de la prise de caplacizumab et il est recommandé d'interrompre le traitement pendant au moins 7 jours avant l'intervention prévue. Le patient doit également informer le médecin qui supervise le traitement par caplacizumab de cette intervention prévue. Après la disparition du risque de saignement chirurgical et la reprise du traitement par caplacizumab, le patient doit être surveillé de près pour détecter tout signe de saignement.

Si une intervention chirurgicale en urgence est nécessaire, l'utilisation de concentré de facteur Willebrand est recommandée pour corriger l'hémostase.

Insuffisance hépatique sévère

Aucune étude formelle sur le caplacizumab n'a été conduite chez des patients atteints d'insuffisance hépatique aiguë ou chronique sévère, et aucune donnée sur l'utilisation du caplacizumab n'est disponible dans ces populations. L'utilisation de Cablivi dans cette population nécessite une évaluation du rapport bénéfice/risque et une étroite surveillance clinique.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction évaluant l'utilisation du caplacizumab avec des anticoagulants oraux (p. ex. antagonistes de la vitamine K, anticoagulants oraux directs [AOD] comme les inhibiteurs de la thrombine ou les inhibiteurs du facteur Xa), des agents antiplaquettaires, des agents thrombolytiques tels que l'urokinase, tPA (par exemple altéplase) ou avec de l'héparine n'a été réalisée (voir rubrique 4.4 *En cas d'utilisation concomitante d'anticoagulants oraux, d'agents antiplaquettaires, d'agents thrombolytiques ou d'héparine*).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du caplacizumab chez la femme enceinte. Les études effectuées sur des cobayes n'ont montré aucun effet du caplacizumab sur les mères ou les fœtus (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Cablivi pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du caplacizumab chez la femme pendant l'allaitement. On ne sait pas si le caplacizumab est excrété dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant ne peut être exclu.

Une décision doit être prise sur l'interruption de l'allaitement ou l'interruption/ l'abstinence de traitement, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Les effets du caplacizumab sur la fertilité chez l'homme ne sont pas connus. Dans les études de toxicologie animale, aucun impact du caplacizumab sur les paramètres de fertilité mâle et femelle n'a été observée (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Cablivi n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents lors des études cliniques TITAN et HERCULES ont été l'épistaxis, les céphalées et les saignements gingivaux. L'effet indésirable grave le plus fréquent était l'épistaxis.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables sont énumérés ci-dessous par classes de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Liste des effets indésirables dans les études TITAN et HERCULES

Classe de systèmes d'organes (selon MedDRA)	Très fréquent	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalée	Infarctus cérébral
Affections oculaires		Hémorragie oculaire*
Affections vasculaires		Hématome*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Epistaxis*	Dyspnée, hémoptysie
Affections gastro-intestinales	Saignement gingival*	Hématémèse*, selles sanglantes*, méléna*, hémorragie gastro-intestinale supérieure*, hémorragie hémorroïdale*, hémorragie rectale*, hématome de la paroi abdominale*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie
Affections du rein et des voies urinaires		Hématurie*
Affections des organes de reproduction et du sein		Ménorragie*, hémorragie vaginale*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre, fatigue	Hémorragie au site d'injection*, prurit au site d'injection, érythème au site d'injection, réaction au site d'injection
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Hémorragie sous-arachnoïdienne*

* Saignements : voir ci-dessous.

Description de certains effets indésirables

Saignement

Lors des études cliniques, des saignements se sont produits dans différents systèmes d'organes, indépendamment de la durée du traitement. Dans le cadre de la post-commercialisation, des cas de saignements majeurs, y compris des saignements mettant en jeu le pronostic vital et des saignements fatals, ont été rapportés chez des patients recevant du caplacizumab, principalement chez ceux utilisant de manière concomitante des agents antiplaquettaires ou des anticoagulants. En cas de saignement cliniquement significatif, envisager les mesures décrites aux sections 4.4 et 4.9.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, d'après l'action pharmacologique du caplacizumab, il existe un risque potentiel accru de saignement. Il est recommandé de surveiller étroitement les signes et symptômes de saignement (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents antithrombotiques, code ATC : B01AX07.

Mécanisme d'action

Le caplacizumab est un Nanobody bivalent humanisé composé de deux éléments constitutifs humanisés identiques (PMP12A2hum1), relié génétiquement par un peptide de liaison à trois alanines, ciblant le domaine A1 du facteur Willebrand et inhibant son interaction avec les plaquettes. Ainsi, le caplacizumab prévient l'agrégation plaquettaire au facteur Willebrand de haut poids moléculaire, caractéristique du PTTa. Il affecte également l'élimination du facteur Willebrand, entraînant ainsi des diminutions transitoires des taux d'antigène totaux du facteur Willebrand et une diminution concomitante des taux de facteur VIII:C pendant le traitement.

Effets pharmacodynamiques

Inhibition de la cible

L'effet pharmacologique du caplacizumab sur l'inhibition de la cible a été évalué en utilisant deux biomarqueurs de l'activité du facteur Willebrand : l'agrégation plaquettaire induite par la ristocétine (ristocetin-induced platelet aggregation, RIPA) et le cofacteur de la ristocétine (RICO). L'inhibition complète de l'agrégation plaquettaire au facteur Willebrand par le caplacizumab est indiquée par des taux de RIPA et de RICO chutant en dessous de 10 % et 20 %, respectivement. Toutes les études cliniques menées avec le caplacizumab ont démontré des diminutions rapides des taux de RIPA et/ou de RICO après le début du traitement, avec un retour des taux initiaux dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement. La dose sous-cutanée de 10 mg chez les patients ayant un PTTa a induit une inhibition complète de l'agrégation plaquettaire au facteur Willebrand, mise en évidence par des taux de RICO < 20 % pendant toute la période de traitement.

Élimination de la cible

L'effet pharmacologique du caplacizumab sur l'élimination de la cible a été mesuré en utilisant comme biomarqueur, l'antigène du facteur Willebrand et l'activité de coagulation du facteur VIII (facteur VIII:C). Après administration répétée de caplacizumab, une diminution de 30 à 50 % des taux d'antigène du facteur Willebrand, a été observée dans les études cliniques, atteignant un pic dans les 1 à 2 jours suivant le traitement. Le facteur Willebrand agissant comme un transporteur du facteur VIII, des taux réduits d'antigène du facteur Willebrand ont entraîné une réduction similaire des taux de facteur VIII:C. Les taux réduits d'antigène du facteur Willebrand et de FVIII:C étaient transitoires et sont revenus aux taux initiaux dès l'arrêt du traitement.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité d'emploi du caplacizumab chez l'adulte ayant connu un épisode de PTTa ont été établies dans 3 études randomisées et contrôlées : Étude de phase III ALX0681-C301 « HERCULES », étude de phase III ALX0681-C302 « Post-HERCULES » et étude de phase II ALX-0681-2.1/10 « TITAN ».

Efficacité

Étude ALX0681-C301 (HERCULES)

Dans cette étude en double aveugle, contrôlée, versus placebo, des patients ayant un épisode de PTTa ont été randomisés, selon le ratio 1:1, pour recevoir soit du caplacizumab soit un placebo en plus d'échanges plasmatiques quotidiens et d'un traitement immunosuppresseur. Les patients ont reçu une injection intraveineuse unique en bolus de 10 mg de caplacizumab ou de placebo avant le premier échange plasmatique de l'étude. Cette injection intraveineuse a été suivie d'injections sous-cutanées quotidiennes de 10 mg de caplacizumab ou de placebo à l'issue de chaque échange plasmatique durant la période de traitement par échanges plasmatiques quotidiens ainsi que les 30 jours suivants. Si, à la fin de cette période de traitement, il y avait des signes d'une activité persistante de la maladie sous-jacente (indiquant un risque imminent de récurrence), le traitement pouvait être prolongé pour une semaine pendant 4 semaines au maximum, avec une optimisation du traitement immunosuppresseur. Si une récurrence survenait sous traitement par le médicament à l'étude, les patients pouvaient recevoir caplacizumab en ouvert. Ils étaient de nouveau traités pendant la période des échanges plasmatiques quotidiens, puis les 30 jours suivants. Si, à la fin de cette période de traitement, il y avait des signes d'une activité persistante de la maladie sous-jacente, le traitement en ouvert par le caplacizumab pouvait être prolongé pour une semaine pendant 4 semaines au maximum, avec une optimisation du traitement immunosuppresseur. Les patients ont été suivis pendant 1 mois après l'arrêt du traitement. En cas de récurrence au cours de la période de suivi (c'est à dire après que l'ensemble du traitement par le médicament à l'étude a été arrêté), le traitement par le médicament à l'étude n'était pas réinstauré et la récurrence devait être traitée conformément à la prise en charge standard.

Dans cette étude, 145 patients ayant un épisode de PTTa ont été randomisés (72 dans le groupe caplacizumab et 73 dans le groupe placebo). Les patients étaient âgés de 18 à 79 ans, et l'âge moyen était de 46 ans. La moitié des patients présentaient leur premier épisode de PTTa. Les caractéristiques de la maladie à l'entrée dans l'étude étaient typiques d'un PTTa.

La durée médiane de traitement par caplacizumab pendant la période en double aveugle était de 35 jours.

Le traitement par caplacizumab a entraîné une réduction statistiquement significative du temps de réponse plaquettaire ($p < 0,01$). Les patients traités par caplacizumab avaient une probabilité 1,55 fois supérieure d'obtenir une normalisation plaquettaire à tout moment, comparativement aux patients traités par placebo.

Le traitement par caplacizumab a entraîné une réduction de 74 % du critère composite correspondant au pourcentage de patients dont le décès était lié au PTTa (0/72 ; placebo 3/73), ou présentant une exacerbation de PTTa (3/72 ; placebo 28/73), ou de survenue d'au moins un épisode thromboembolique majeur pendant la période de traitement par le médicament à l'étude (6/72 ; placebo 6/73) ($p < 0,0001$). Il n'y a pas eu de décès dans le groupe caplacizumab, 3 décès ont été rapportés dans le groupe placebo pendant la période de traitement par le médicament à l'étude.

La proportion de patients présentant une récurrence de PTTa (exacerbation ou rechute) dans la période globale de l'étude (y compris la période de suivi de 28 jours après l'arrêt du traitement par le médicament à l'étude) était inférieur de 67 % dans le groupe caplacizumab (9/72 ; rechute : 6/72) par rapport au groupe placebo (28/73 ; rechute 0/73) ($p < 0,001$).

Aucun patient traité dans le bras caplacizumab (0/72) n'a été réfractaire au traitement (défini comme l'absence de doublement du nombre de plaquettes après 4 jours de traitement standard et un taux de LDH élevé) comparativement à trois patients du groupe placebo (3/73).

Le traitement par caplacizumab a diminué le nombre moyen de jours d'échange plasmatique, le volume de plasma utilisé, la durée moyenne du séjour en unités de soins intensifs et la durée moyenne d'hospitalisation pendant la période de traitement par le médicament à l'étude.

Tableau 2. Résumé du nombre d'échanges plasmatiques (EP), du volume total de plasma utilisé, du nombre de jours à l'hôpital et en USI dans la population en intention de traiter

		Placebo	Caplacizumab
Nombre de jours d'échanges plasmatiques (jours)	N	73	71
	Moyenne (ET)	9,4 (0,81)	5,8 (0,51)
Volume total de plasma utilisé (litres)	N	73	71
	Moyenne (ET)	35,93 (4,17)	21,33 (1,62)
Durée d'hospitalisation (jours)	N	73	71
	Moyenne (ET)	14,4 (1,22)	9,9 (0,70)
Nombre de jours en USI	N	27	28
	Moyenne (ET)	9,7 (2,12)	3,4 (0,40)

N : nombre de patients évalués ; ET : Ecart-type ; USI : Unité de Soins Intensifs

Étude ALX0681-C302 (Post-HERCULES)

L'étude Post-HERCULES de phase III était une étude de suivi de 36 mois à partir de l'étude HERCULES (étude principale) pour évaluer les résultats à long terme ainsi que la sécurité et l'efficacité de l'utilisation répétée du caplacizumab chez les patients ayant subi une récurrence de PTTa. Au total, 104 des 108 patients qui ont terminé l'étude principale (75 ayant reçu caplacizumab dans HERCULES dont 49 qui n'ont pas eu de récurrences de PTTa avant l'inclusion dans l'étude Post-HERCULES, et 29 qui avaient reçu uniquement les traitements standards dans HERCULES) sont entrés dans l'étude Post-HERCULES durant laquelle les patients ont participé à deux visites par an. Les patients pouvaient recevoir du caplacizumab en essai ouvert pour le traitement d'une récurrence de PTTa associé au traitement standard.

Au total, 19 patients ont eu au moins 1 récurrence de PTTa et 6 patients ont eu une seconde récurrence. Pour les patients traités avec du caplacizumab pour une récurrence, tous les événements du PTTa de la première récurrence ont été résolus ou en cours de résolution à la fin de l'étude.

Le profil de sécurité global de retraitement par caplacizumab était cohérent avec celui observé dans d'autres études cliniques sur le PTTa.

Immunogénicité

Dans les études cliniques, jusqu'à 11 % des patients ont développé des anticorps anti-médicaments (AAM). Aucune incidence sur l'efficacité clinique n'a été observée et aucun effet indésirable grave n'a été associé à ces réponses AAM.

Population pédiatrique

Voir la rubrique 4.2 pour obtenir des informations sur l'utilisation pédiatrique et la rubrique 5.2 pour les résultats des études de modélisation et de simulation pour les patients pédiatriques. Aucune donnée clinique n'est disponible pour les patients pédiatriques

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du caplacizumab a été étudiée chez des volontaires sains après perfusion intraveineuse unique et après des injections sous-cutanées uniques et répétées. La pharmacocinétique chez les patients atteints d'un PTTa a été étudiée lors d'une injection intraveineuse unique et des injections sous-cutanées répétées.

La pharmacocinétique du caplacizumab n'est pas proportionnelle à la dose car impactée par une élimination du produit médiée par la cible. Chez des volontaires sains recevant 10 mg de caplacizumab par injection quotidienne sous-cutanée, la concentration maximale était observée 6 à 7 heures après l'administration de la dose et l'état d'équilibre était atteint après la première administration, avec une accumulation minimale.

Absorption

Après administration sous-cutanée, le caplacizumab est rapidement et presque complètement absorbé (F estimé > 0,901) dans la circulation générale.

Distribution

Après absorption, le caplacizumab se lie à la cible et est distribué aux organes bien irrigués. Chez les patients atteints de PTTa, le volume central de distribution a été estimé à 6,33 l.

Biotransformation/élimination

La pharmacocinétique du caplacizumab dépend de l'expression du facteur Willebrand ciblé. Des taux plus élevés d'antigène du facteur Willebrand, comme chez les patients atteints d'un PTTa, augmentent la fraction du complexe médicament-cible retenue dans la circulation. La $t_{1/2}$ du caplacizumab est par conséquent concentration-dépendant et concentration cible-dépendant. Le caplacizumab lié à la cible est supposé être catabolisé dans le foie, tandis que le caplacizumab non lié est supposé être éliminé par voie rénale.

Caractéristiques dans des groupes spécifiques

La pharmacocinétique du caplacizumab a été déterminée à l'aide d'une modélisation à partir de données pharmacocinétiques combinées. Le poids a été inclus de façon allométrique dans le modèle. Les différences entre les différentes sous-populations ont été étudiées. Dans les populations étudiées, le sexe, l'âge, le groupe sanguin et la race n'ont pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du caplacizumab.

Insuffisance rénale ou hépatique

Aucune étude formelle de l'effet d'une insuffisance hépatique ou rénale sur la pharmacocinétique du caplacizumab n'a été menée. Dans le modèle pharmacocinétique et pharmacodynamique en population, la fonction rénale (clairance de la créatinine) a eu un effet statistiquement significatif qui s'est traduit par une augmentation limitée de l'exposition prévue (ASC_{ss}) dans les cas d'insuffisance rénale grave. Dans les études cliniques menées auprès de patients ayant un PTT, les patients atteints d'insuffisance rénale n'ont pas présenté de risque supplémentaire d'événements indésirables.

Population pédiatrique

Sur la base des données poolées des études cliniques, un modèle de population pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK/PD) a été développé, décrivant l'interaction entre le caplacizumab et le facteur von Willebrand (vWF), dans différentes populations adultes après administration intraveineuse et sous-cutanée du caplacizumab à différentes doses. Pour les enfants âgés de 2 à moins de 18 ans, des simulations ont été effectuées sur la base de ce modèle PK/PD prédisant que l'exposition et la suppression de vWF:Ag (antigène du vWF) sont similaires à celles des adultes lorsque 10 mg/jour est utilisée chez les enfants ayant un poids corporel ≥ 40 kg, et lorsque 5 mg/jour est utilisée chez les enfants ayant un poids corporel < 40 kg.

5.3 Données de sécurité préclinique

Conformément à son mode d'action, les études toxicologiques du caplacizumab ont montré une tendance accrue aux saignements chez le cobaye (tissu sous-cutané hémorragique aux sites d'injection) et le singe cynomolgus (tissu sous-cutané hémorragique aux sites d'injection, saignement nasal, saignements menstruels exagérés, hématome aux points de manipulation de l'animal ou des procédures expérimentales réalisées sur l'animal, saignements prolongés aux sites d'injection). En outre, des diminutions liées à la pharmacologie de l'antigène du facteur Willebrand, et par conséquent, du facteur VIII:C, ont été observées chez le singe cynomolgus et, dans une moindre mesure pour le facteur VIII:C, chez le cobaye.

Une étude sur le développement embryo-fœtal a été effectuée chez des cobayes et aucun signe de toxicité n'a été signalé. Une étude toxicocinétique de suivi chez des cobayes gravides a évalué l'exposition au caplacizumab chez les mères et les fœtus. Les résultats indiquent une exposition au caplacizumab chez les femelles et, dans une moindre mesure, chez les fœtus, sans aucun effet signalé sur le développement du fœtus. L'exposition fœtale au caplacizumab chez les primates et l'homme demeure incertaine, car les protéines dépourvues d'un fragment Fc sont considérées comme ne traversant pas la barrière placentaire.

Aucune étude n'a été effectuée pour évaluer le potentiel mutagène du caplacizumab, étant donné que ces tests ne sont pas pertinents pour les agents biologiques. Sur la base d'une évaluation du risque de carcinogénicité, des études spécifiques n'ont pas été jugées nécessaires.

Aucune étude animale spécifique évaluant les effets du caplacizumab sur la fertilité mâle et femelle n'a été effectuée. Lors de tests de toxicité en doses répétées chez le singe cynomolgus, aucun effet du caplacizumab sur les paramètres de fertilité chez les animaux mâles (taille des testicules, fonction des spermatozoïdes, analyse histopathologique des testicules et de l'épididyme) et femelle (analyse histopathologique des organes reproducteurs, cytologie vaginale périodique) n'a été observée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Saccharose
Acide citrique anhydre (E 330)
Citrates trisodiques dihydratés (E 331)
Polysorbate 80

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, Cablivi ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

5 ans.

Solution reconstituée

La stabilité physico-chimique lors de l'utilisation a été démontrée pendant 4 heures à 25 °C. D'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode de reconstitution prévient le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Cablivi peut être conservé à une température ne dépassant pas 25 °C pendant une seule période pouvant aller jusqu'à 2 mois, sans dépasser la date de péremption. Ne pas remettre Cablivi au réfrigérateur après l'avoir conservé à température ambiante.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre

Flacon (verre de type I) avec bouchon (caoutchouc butyle), joint d'étanchéité (aluminium) et une capsule (polypropylène), contenant 10 mg de caplacizumab.

Solvant

Seringue préremplie (cartouche en verre de type I scellée par un bouchon en caoutchouc bromobutyle) avec 1 ml d'eau pour préparations injectables.

Conditionnement

- Emballage unique contenant 1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie de solvant, 1 adaptateur pour flacon, 1 aiguille hypodermique (30G) et 2 tampons imbibés d'alcool
- Boîte multiple contenant 7 emballages uniques
- Boîte multidoses contenant 7 flacons de poudre, 7 seringues préremplies de solvant, 7 adaptateurs pour flacon, 7 aiguilles hypodermiques (30G) et 14 tampons imbibés d'alcool

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisés.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pour l'administration par voie intraveineuse ou sous-cutanée, reconstituer la poudre contenue dans le flacon en utilisant l'adaptateur pour flacon et la totalité du solvant contenu dans la seringue préremplie. Le solvant doit être ajouté lentement et mélangé délicatement pour éviter la formation de mousse dans la solution. Laisser le flacon, avec la seringue fixée, reposer sur une surface pendant 5 minutes à température ambiante.

La solution reconstituée est limpide, incolore ou légèrement jaunâtre. Il faut impérativement l'inspecter visuellement pour déceler la présence de particules. Ne pas utiliser une solution contenant des particules visibles.

Retransférer la totalité du volume de la solution reconstituée dans la seringue en verre et administrer immédiatement tout le volume de la seringue (voir rubrique 6.3).

Cablivi est réservé à un usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 31 août 2018
Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgique

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2)

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de Gestion des Risques (PGR)**

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de Cablivi dans chaque état membre, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit s'accorder avec l'autorité nationale compétente sur le contenu et le format de la carte patient incluant le plan de communication, les modalités de distribution et les autres aspects du programme avec l'autorité nationale compétente.

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché devra s'assurer que dans chaque état membre dans lequel Cablivi est commercialisé, tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire Cablivi ont reçu la carte patient qui doit contenir les messages suivants :

- Pour réduire les risques d'épisode de saignement grave en situation d'urgence (par ex accident), de manière à informer les médecins sur le blocage potentiel du facteur Willebrand.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cablivi 10 mg, poudre et solvant pour solution injectable
caplacizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque flacon de poudre contient 10 mg de caplacizumab.
Chaque seringue préremplie de solvant contient 1 ml d'eau pour préparations injectables.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : saccharose, acide citrique anhydre, citrate trisodique dihydraté, polysorbate 80.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Contenu :

1 flacon de poudre
1 seringue préremplie de solvant
1 adaptateur pour flacon stérile
1 aiguille stérile
2 tampons imbibés d'alcool

Contenu :

7 flacons de poudre
7 seringues préremplies de solvant
7 adaptateurs pour flacon stérile
7 aiguilles stériles
14 tampons imbibés d'alcool

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Réservé à un usage unique.
Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse et sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Cablivi peut être conservé à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) pendant une seule période pouvant aller jusqu'à 2 mois.

Date de sortie du réfrigérateur : _____

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Ablynx NV,
Technologiepark 21,
9052 Zwijnaarde, Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Cablivi

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR**
Boîte multiple (avec la blue box)**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Cablivi 10 mg, poudre et solvant pour solution injectable
caplacizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque flacon de poudre contient 10 mg de caplacizumab.
Chaque seringue préremplie de solvant contient 1 ml d'eau pour préparations injectables.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : saccharose, acide citrique anhydre, citrate trisodique dihydraté, polysorbate 80.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Boîte multiple : 7 emballages uniques

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Réservé à un usage unique.
Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse et sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Cablivi peut être conservé à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) pendant une seule période pouvant aller jusqu'à 2 mois.

Date de sortie du réfrigérateur : _____

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ablynx NV,
Technologiepark 21,
9052 Zwijnaarde
Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1305/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Cablivi

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE INTERIEUR****Boite multiple (sans la blue box)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Cablivi 10 mg, poudre et solvant pour solution injectable
caplacizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque flacon de poudre contient 10 mg de caplacizumab.
Chaque seringue préremplie de solvant contient 1 ml d'eau pour préparations injectables.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : saccharose, acide citrique anhydre, citrate trisodique dihydraté, polysorbate 80.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Contenu :

- 1 flacon de poudre
- 1 seringue préremplie de solvant
- 1 adaptateur pour flacon stérile
- 1 aiguille stérile
- 2 tampons imbibés d'alcool

Les éléments d'une boîte multiple ne peuvent pas être vendus séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse et sous-cutanée.
Réservé à un usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Cablivi peut être conservé à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) pendant une seule période pouvant aller jusqu'à 2 mois.

Date de sortie du réfrigérateur : _____

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Ablynx NV,
Technologiepark 21,
9052 Zwijnaarde
Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1305/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Cablivi

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Cablivi 10 mg, poudre pour solution injectable
caplacizumab
IV et SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE DE SOLVANT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour Cablivi

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 ml d'eau pour préparations injectables

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

Cablivi 10 mg, poudre et solvant pour solution injectable caplacizumab

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que Cablivi et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Cablivi
3. Comment utiliser Cablivi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Cablivi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Cablivi et dans quels cas est-il utilisé

Cablivi contient la substance active caplacizumab. Il est utilisé pour traiter un épisode de **purpura thrombotique thrombocytopénique acquis** chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans et de plus de 40 kg. Il s'agit d'un trouble rare de la coagulation du sang dans lequel des caillots se forment dans les petits vaisseaux sanguins. Ces caillots peuvent obstruer les vaisseaux sanguins et provoquer ainsi des lésions au cerveau, au cœur, aux reins ou dans d'autres organes. Cablivi prévient la formation de ces caillots sanguins en empêchant les plaquettes sanguines de s'agréger. Ainsi, Cablivi réduit le risque de présenter un autre épisode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa) peu de temps après le premier.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Cablivi

N'utilisez jamais Cablivi

- si vous êtes allergique au caplacizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Informez votre médecin si :

- Vous saignez abondamment ou présentez des symptômes inhabituels tels que des maux de tête, essoufflement, fatigue ou évanouissement qui peuvent indiquer un saignement interne grave. Votre médecin vous demandera peut-être d'arrêter le traitement. Votre médecin vous dira quand vous pourrez reprendre votre traitement.
- Vous prenez des médicaments qui préviennent ou traitent les caillots sanguins comme la warfarine, l'héparine, le rivaroxaban, l'apixaban. Votre médecin décidera de la façon dont vous devez être traité.

- Vous prenez des agents antiplaquettaires comme l'aspirine ou l'héparine de faible poids moléculaire (qui préviennent la formation de caillots sanguins). Votre médecin décidera de la façon dont vous devez être traité.
- Vous êtes atteint d'un trouble de la coagulation comme l'hémophilie. Votre médecin décidera de la façon dont vous devez être traité.
- Vous avez une fonction hépatique sévèrement réduite. Votre médecin décidera de la façon dont vous devez être traité.
- Vous allez subir une intervention chirurgicale ou dentaire. Votre médecin décidera si elle peut être reportée ou si vous devez arrêter Cablivi avant votre intervention chirurgicale ou dentaire.

Enfants et adolescents

Cablivi n'est pas recommandé pour les enfants de moins de 12 ans et de moins de 40 kg.

Autres médicaments et Cablivi

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Informez également votre médecin si vous utilisez un médicament anticoagulant comme les anti-vitamine K, le rivaroxaban ou l'apixaban, qui traitent les caillots sanguins, ou des agents antiplaquettaires, comme l'aspirine ou l'héparine de faible poids moléculaire, qui préviennent la formation de caillots sanguins.

Grossesse et allaitement

Informez votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous prévoyez de le devenir. L'utilisation de Cablivi n'est pas recommandée pendant la grossesse.

Informez votre médecin si vous allaitez. Votre médecin vous conseillera soit d'arrêter l'allaitement ou de ne pas prendre Cablivi, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour le bébé au regard du bénéfice de Cablivi pour vous.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

On ne s'attend pas à ce que Cablivi influence l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Cablivi contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose ; c'est-à-dire qu'il est quasiment « sans sodium ».

3. Comment utiliser Cablivi

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Le traitement par Cablivi est instauré par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des maladies du sang.

Le traitement recommandé est

- **première dose**
 - 1 flacon injecté par voie intraveineuse par un professionnel de santé.
 - le médicament sera administré avant le début du traitement par échanges plasmatiques.

- **doses ultérieures**

- 1 flacon une fois par jour, en injection sous-cutanée (sous la peau du ventre)
- l'injection sous-cutanée sera effectuée après chaque échange plasmatique quotidien
- à l'issue de la période de traitement par échanges plasmatiques quotidiens, votre traitement par Cablivi se poursuivra pendant au moins 30 jours avec l'injection de 1 flacon une fois par jour
- le médecin pourra vous inviter à poursuivre quotidiennement le traitement jusqu'à ce que les signes sous-jacents de votre maladie aient disparu.

Votre médecin peut décider que vous-même ou votre soignant pouvez injecter Cablivi. Dans ce cas, votre médecin ou le professionnel de santé qui vous suit vous formera ou formera votre soignant à l'utilisation de Cablivi.

Instructions d'utilisation

La première injection de Cablivi par voie intraveineuse doit être faite par un professionnel de santé. Les instructions destinées aux professionnels de santé sur les modalités d'injection de Cablivi par voie intraveineuse se trouvent à la fin de la notice.

Pour chaque injection, utilisez une nouvelle trousse pour préparer la solution injectable. N'essayez pas d'injecter Cablivi avant d'avoir appris à le faire avec un professionnel de santé. Ne réutilisez jamais la trousse pour réaliser une autre injection.

Étape 1 - Nettoyage

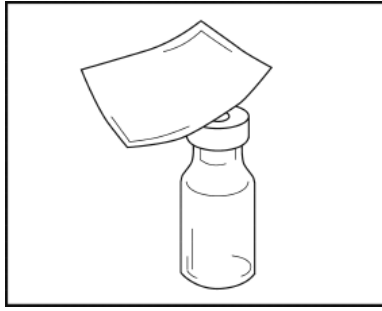
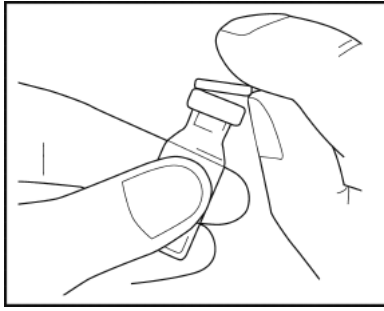
- Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon.
- Préparez une surface plane et propre pour disposer le contenu de la trousse.
- Assurez-vous d'avoir un récipient pour déchets à portée de main.

Étape 2 - Avant l'emploi

- Assurez-vous que le contenu de la trousse est complet.
- **Contrôlez la date de péremption.** N'utilisez pas la trousse si la date de péremption est dépassée.
- N'utilisez pas la trousse si l'emballage ou les éléments qu'elle contient sont endommagés de quelque façon que ce soit.
- Disposez tous les composants de la trousse sur la surface plane et propre.
- Si la trousse n'était pas conservée à température ambiante, laissez le flacon et la seringue atteindre la température ambiante (15 °C à 25 °C) en les laissant reposer à température ambiante pendant quelques minutes. Ne les réchauffez pas d'une autre manière.

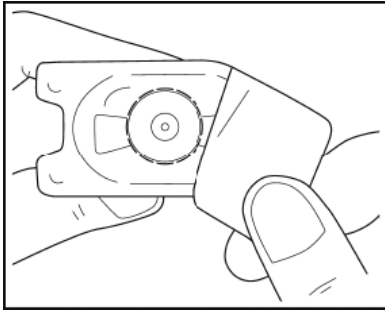
Étape 3 - Désinfecter le bouchon en caoutchouc

- Retirez la capsule à soulever en plastique du flacon. N'utilisez pas le flacon si la capsule en plastique vert est manquante.
- Nettoyez le bouchon en caoutchouc visible à l'aide de l'un des tampons imbibés d'alcool fournis et laissez sécher quelques secondes.
- Après nettoyage, ne touchez pas le bouchon en caoutchouc et ne le laissez pas entrer en contact avec une surface quelconque.

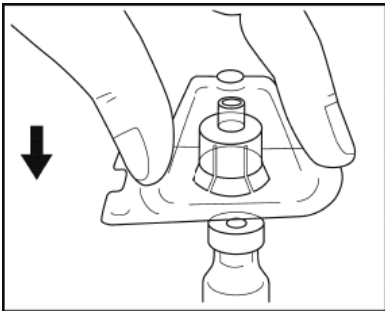


Étape 4 - Montage de l'adaptateur

- Prenez l'adaptateur pour flacon emballé et retirez la protection en papier. Laissez l'adaptateur dans son emballage plastique ouvert. Ne touchez pas l'adaptateur lui-même.

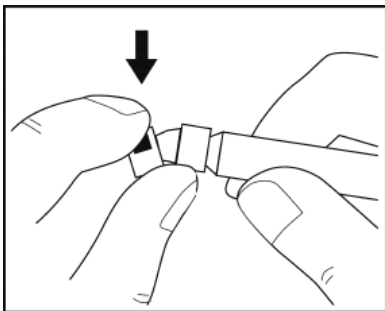


- Placez l'adaptateur sur le flacon, tout en conservant l'adaptateur dans son emballage plastique.
- Appuyez fermement jusqu'à ce que l'adaptateur s'enclenche en place, la pointe de l'adaptateur traversant le bouchon du flacon. Laissez l'adaptateur monté sur le flacon, **toujours dans son emballage extérieur**.



Étape 5 - Préparer la seringue

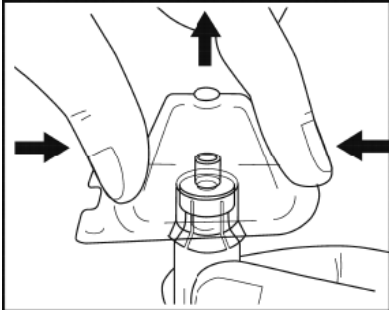
- En tenant la seringue dans votre main, détachez le capuchon blanc de l'autre main.
- N'utilisez pas la seringue si ce capuchon blanc est manquant, libre ou endommagé.



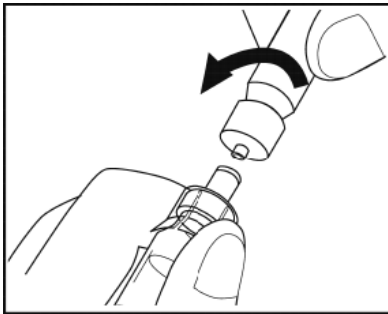
- **Ne touchez pas** l'embout de la seringue et ne le laissez pas entrer en contact avec une surface quelconque.
- Disposez la seringue sur la surface plane et propre.

Étape 6 - Connecter la seringue à l'adaptateur et au flacon

- Prenez le flacon avec l'adaptateur monté.
- Retirez l'emballage en plastique de l'adaptateur en tenant le flacon d'une main, en pressant les côtés de l'emballage de l'adaptateur de l'autre main, puis en soulevant l'emballage vers le haut. Veillez à ce que l'adaptateur ne se détache pas du flacon.

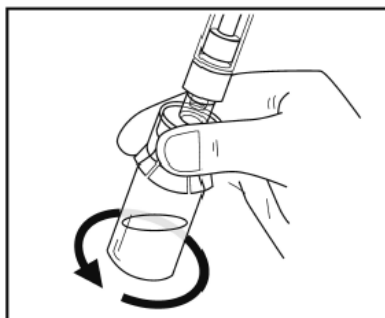
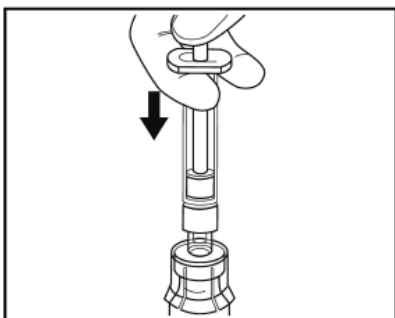


- Tenez l'adaptateur avec le flacon monté d'une main. Placez l'extrémité de la seringue sur la partie connecteur de l'adaptateur pour flacon.
- Verrouillez délicatement la seringue sur le flacon en la tournant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'une résistance se fasse sentir.



Étape 7 - Préparer la solution

- Maintenez le flacon verticalement sur la surface avec la seringue dirigée vers le bas.
- Poussez lentement le piston de la seringue vers le bas jusqu'à ce que la seringue soit vide. Ne retirez pas la seringue du flacon.
- La seringue étant toujours connectée à l'adaptateur pour flacon, faites tourner délicatement le contenu du flacon avec la seringue connectée jusqu'à ce que la poudre soit dissoute. Évitez de faire mousser. **Ne secouez pas** le flacon.

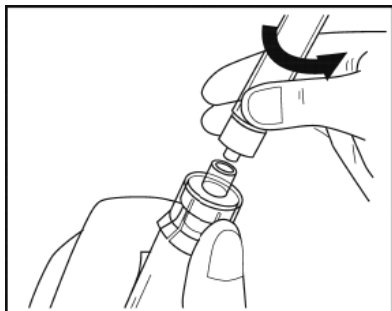


- Laissez le flacon avec la seringue connectée reposer sur la surface pendant **5 minutes** à température ambiante pour permettre à la solution de se dissoudre complètement. Le piston peut remonter tout seul : cela est normal.
- Passez à l'étape 8 immédiatement après ces 5 minutes.

Étape 8 - Prélever la solution

- **Contrôlez si des particules** sont présentes dans la solution. Toute la poudre doit être dissoute et la solution doit être limpide.
- Appuyez lentement sur le piston de la seringue jusqu'en butée.
- Retournez l'ensemble (flacon, adaptateur et seringue) à l'envers.
- Tout en maintenant l'ensemble à la verticale, tirez lentement sur le piston pour transférer toute la solution dans la seringue. Ne secouez pas l'ensemble.

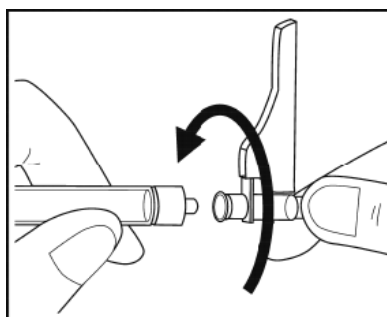
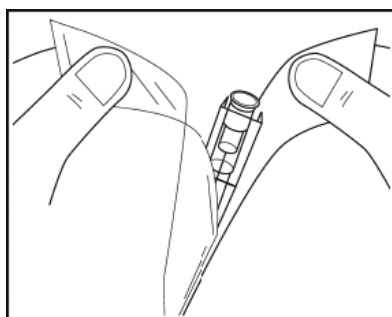
Étape 9 - Préparer la seringue à l'administration



- Retournez l'ensemble (flacon, adaptateur et seringue) à l'endroit (avec la seringue au-dessus). Déconnectez la seringue remplie de l'adaptateur en tenant l'adaptateur d'une main et en tournant délicatement la seringue dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.
- Placez le flacon et l'adaptateur monté dans le récipient pour déchets fourni.
- **Ne touchez pas** l'embout de la seringue et ne le laissez pas entrer en contact avec la surface. Disposez la seringue sur la surface plane et propre.
- Passez à l'étape 10 pour injecter le caplacizumab sous la peau du ventre. Les instructions destinées aux professionnels de santé sur les modalités d'injection de Cablivi par voie intraveineuse se trouvent à la fin de la notice.

Étape 10 - Monter l'aiguille

- Déballez l'aiguille en arrachant la protection en papier de l'emballage de l'aiguille et en sortant l'aiguille avec son capuchon protecteur.

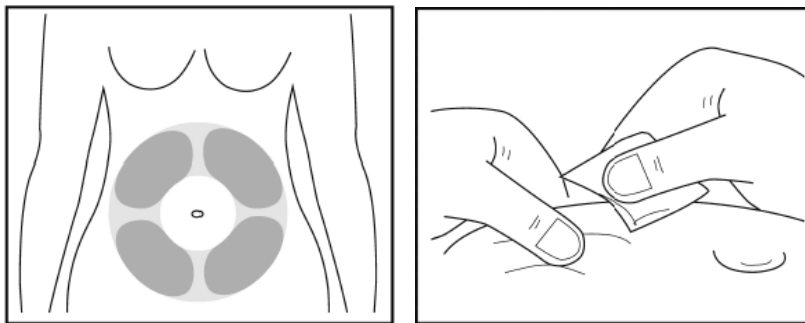


- Sans ôter le capuchon de l'aiguille, montez l'aiguille sur la seringue en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'une résistance se fasse sentir.
- Tirez le protecteur d'aiguille vers l'arrière.
- **Contrôlez le contenu de la seringue.** N'utilisez pas le médicament si la solution est trouble ou présente des agrégats ou quoi que ce soit d'anormal. Contactez votre médecin ou infirmier/ère dans ce cas.

Étape 11 - Préparer le site d'injection à l'injection sous la peau

- Choisissez un endroit qui convient (« site d'injection ») sur le ventre pour pratiquer l'injection sous la peau.

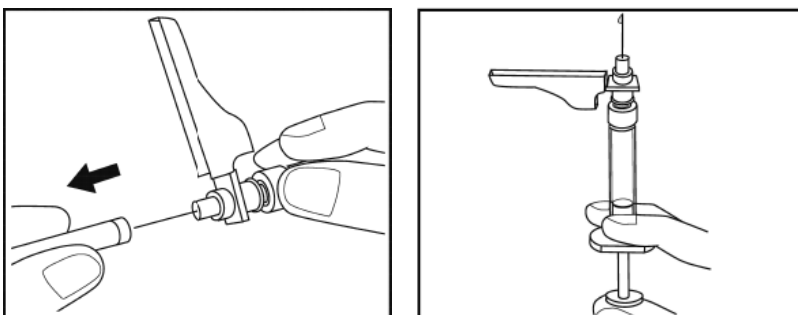
Évitez la région autour du nombril. Choisissez un site d'injection différent de celui que vous avez utilisé la veille afin d'aider la peau à récupérer après l'injection.



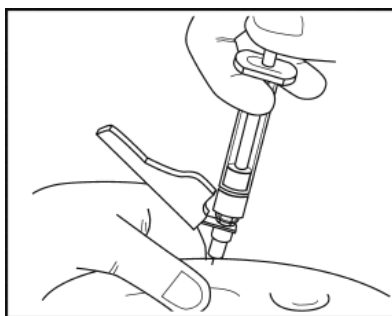
- Utilisez le deuxième tampon imbibé d'alcool pour nettoyer le site d'injection que vous avez choisi.

Étape 12 – Administration

- Retirez avec précaution le capuchon de protection de l'aiguille et jetez-le. Veillez à ce que l'aiguille n'entre pas en contact avec quoi que ce soit avant l'injection.
- Tenez la seringue à hauteur des yeux, l'aiguille pointant vers le haut.
- Éliminez les bulles d'air éventuelles en tapotant le côté de la seringue avec le doigt pour faire remonter les bulles vers l'embout. Ensuite, poussez lentement le piston jusqu'à ce qu'une petite quantité de liquide sorte de l'aiguille.
- Pincez doucement la peau nettoyée entre le pouce et l'index pour former un pli.



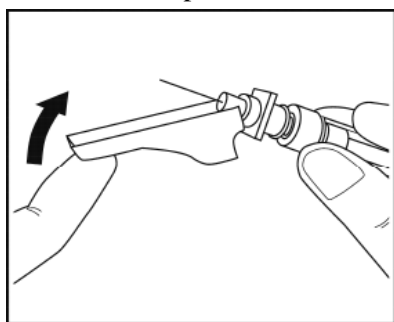
- Tenez ce pli cutané pendant toute la durée de l'injection.
- Insérez l'aiguille sur toute sa longueur dans le pli cutané, selon l'angle indiqué sur l'illustration.
- Appuyez sur le piston jusqu'en butée.



- Retirez l'aiguille selon le même angle que lors de son insertion. Ne frottez pas le site d'injection.

Étape 13 - Après l'administration

- Immédiatement après l'injection, déplacez le protecteur d'aiguille sur l'aiguille, jusqu'à ce qu'il s'enclenche en place.



- Mettez la seringue avec l'aiguille dans un récipient pour déchets.

Si vous avez utilisé plus de Cablivi que vous n'auriez dû

Un surdosage est peu probable puisqu'un flacon ne contient qu'une seule dose. Si vous pensez que vous avez reçu un surdosage, prévenez votre médecin.

Si vous oubliez d'utiliser Cablivi

Si vous oubliez une dose, vous devez quand même la prendre s'il s'est écoulé moins de 12 heures depuis l'heure prévue. Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis que la dose aurait dû être administrée, ne prenez pas la dose oubliée, mais injectez la dose suivante à l'heure habituelle.

Si vous arrêtez d'utiliser Cablivi

Pour que votre traitement soit le plus efficace, il est important d'utiliser Cablivi comme cela vous a été prescrit et aussi longtemps que votre médecin vous le dit. Consultez votre médecin avant d'arrêter le traitement, car un arrêt prématuré peut entraîner une réapparition de votre maladie.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Contactez votre médecin immédiatement si l'un des effets indésirables graves suivants se produit. Saignement prolongé ou abondant. Le médecin pourra décider de vous garder sous surveillance plus étroite ou de modifier votre traitement.

Des effets indésirables ont été signalés aux fréquences suivantes lors d'une étude clinique :

Très fréquent : peut toucher plus de 1 personne sur 10

- saignement des gencives
- fièvre
- fatigue
- céphalées
- saignements de nez

- urticaire

Fréquent : peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- saignement des yeux
- vomissement de sang
- selles sanglantes
- selles noires et goudronneuses
- saignement au niveau de l'estomac
- saignement au niveau d'hémorroïdes
- saignement rectal
- réactions au site d'injection : éruption cutanée, démangeaisons et saignement
- saignements dans le cerveau, se manifestant par d'intenses céphalées fulgurantes, des vomissements, une diminution du niveau de conscience, de la fièvre, parfois des crises convulsives et des raideurs cervicales ou des douleurs cervicales.
- douleur musculaire
- AVC
- présence de sang dans les urines
- saignements abondants lors des règles
- saignements vaginaux
- toux sanglante
- essoufflement
- ecchymose

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Cablivi

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption qui est indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Cablivi peut être conservé à une température ne dépassant pas 25 °C pendant une seule période pouvant aller jusqu'à 2 mois, sans dépasser la date de péremption. Ne pas remettre Cablivi au réfrigérateur après l'avoir conservé à température ambiante. Ne l'exposez jamais à des températures supérieures à 30 °C.

N'utilisez pas Cablivi si vous remarquez la présence de particules ou d'une coloration anormale avant l'administration.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Cablivi

- **flacon de poudre**
 - La substance active est le caplacizumab.
Chaque flacon contient 10 mg de caplacizumab.
 - Les autres ingrédients sont le saccharose, l'acide citrique anhydre, le citrate trisodique dihydraté (voir la rubrique 2 « Cablivi contient du sodium ») et le polysorbate 80.
- **seringue préremplie**
 - La seringue préremplie contient 1 ml d'eau pour préparations injectables.

Comment se présente Cablivi et contenu de l'emballage extérieur

Cablivi se présente comme suit :

- une poudre blanche pour solution injectable dans un flacon de verre, et
 - de l'eau pour préparations injectables dans une seringue préremplie pour dissoudre la poudre.
- Après dissolution de la poudre dans le solvant, la solution est limpide, incolore ou légèrement jaunâtre.

Cablivi est disponible

- dans un emballage unique chacun contenant, 1 flacon de poudre de caplacizumab, 1 seringue préremplie de solvant, 1 adaptateur pour flacon, 1 aiguille et 2 tampons imbibé d'alcool
- en boîte multiple contenant 7 emballages uniques.
- dans une boîte multidoses contenant 7 flacons de poudre de caplacizumab, 7 seringues préremplies de solvant, 7 adaptateurs pour flacon, 7 aiguilles et 14 tampons imbibé d'alcool

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

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

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

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

Danmark

sanofi- A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

sanofi-aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

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

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: +800 536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +3902 39394275

Nederland

Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

L'injection intraveineuse en bolus de Cablivi effectuée au début du traitement doit être administrée par un professionnel de santé. La préparation d'une dose de Cablivi pour injection intraveineuse doit se faire de la même manière que pour une injection sous-cutanée (voir Instructions d'utilisation, étapes 1 à 9, section 3).

Cablivi peut être administré par voie intraveineuse en connectant la seringue préparée à des seringues Luer Lock standard de lignes intraveineuses ou en utilisant une aiguille adaptée. La ligne peut être rincée avec une solution pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).