

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cablivi 10 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino di polvere contiene 10 mg di caplacizumab*.

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere liofilizzata bianca.

Il solvente è un liquido limpido, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cablivi è indicato per il trattamento negli adulti degli episodi di porpora trombotica trombocitopenica (PTT) acquisita, in associazione a plasmaferesi (plasma exchange, PE) e immunosoppressione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

Prima dose

Iniezione endovenosa di 10 mg di caplacizumab prima della plasmaferesi.

Dosi successive

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

Se al termine di questo periodo si riscontrano evidenze di malattia immunologica non risolta, si raccomanda di ottimizzare il regime immunosoppressivo e continuare la somministrazione giornaliera

di 10 mg di caplacizumab per via sottocutanea fino a quando i segni della malattia immunologica di base si risolvono (ad es. normalizzazione protratta nel tempo del livello di attività di ADAMTS13).

Nel programma di sviluppo clinico, caplacizumab è stato somministrato giornalmente fino a 65 giorni. Non sono disponibili dati su caplacizumab relativi al ritrattamento.

Dose dimenticata

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

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

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

Insufficienza epatica

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di caplacizumab nella popolazione pediatrica non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

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

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

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sanguinamento

Sanguinamento attivo clinicamente significativo

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

Aumento del rischio di sanguinamento

Nel contesto dell'uso concomitante di anticoagulanti orali o eparina ad alto dosaggio

A causa del potenziale aumento del rischio di sanguinamento, l'avvio o la continuazione del trattamento con anticoagulanti orali o eparina ad alto dosaggio richiede una valutazione del rapporto rischio/beneficio e un attento monitoraggio clinico.

Nel contesto dell'uso concomitante di agenti anti-aggreganti piastrinici e/o eparine a basso peso molecolare (EBPM)

Sebbene le sperimentazioni cliniche non abbiano dimostrato un aumento del rischio di sanguinamento, il trattamento concomitante con agenti anti-aggreganti piastrinici e/o EBPM richiede una valutazione del rapporto rischio/beneficio e un attento monitoraggio clinico.

Nei pazienti con coagulopatie

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

Nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico

Se un paziente deve essere sottoposto ad un intervento chirurgico elettivo o ad una procedura odontoiatrica, deve essere avvertito della necessità di informare il medico o il dentista dell'uso di Cablivi e il trattamento dovrà essere interrotto almeno 7 giorni prima dell'intervento programmato. Il paziente deve inoltre informare il medico che supervisiona il trattamento con Cablivi della procedura pianificata.

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

Insufficienza epatica grave

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione per la valutazione dell'uso di caplacizumab con anticoagulanti orali (per es. antagonisti della vitamina K, anticoagulanti orali diretti [DOAC o nuovi anticoagulanti orali - NAO] quali gli inibitori della trombina o gli inibitori del fattore Xa) o eparina ad alto dosaggio (vedere paragrafo 4.4 *Nel contesto dell'uso concomitante di anticoagulanti orali o eparina ad alto dosaggio*).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di caplacizumab in donne in gravidanza. Studi sulle cavie non hanno dimostrato effetti di caplacizumab sulle femmine incinte o sui feti (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Cablivi durante la gravidanza.

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti osservate nelle sperimentazioni cliniche erano epistassi, cefalea e sanguinamento gengivale. La reazione avversa grave più comune era l'epistassi.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

*Sanguinamento: vedere di seguito

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sanguinamento

Negli studi clinici, si sono verificati sanguinamenti in diversi sistemi corporei, a prescindere dalla durata del trattamento. Sebbene in alcuni casi questi eventi siano risultati gravi e abbiano richiesto assistenza medica, la maggior parte di essi si è autolimitata e tutti si sono risolti. In caso di sanguinamento attivo clinicamente significativo, prendere in considerazione le azioni descritte ai paragrafi 4.4 e 4.9.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

Inibizione del bersaglio (target)

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

Disponibilità del bersaglio (target)

L'effetto farmacologico di caplacizumab sulla disponibilità del bersaglio è stato misurato usando l'antigene del fattore di von Willebrand e l'attività di coagulazione del fattore VIII (fattore VIII:C)

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

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di caplacizumab negli adulti che hanno manifestato un episodio di PTT acquisita sono state stabilite in 2 studi randomizzati controllati: studio di fase III ALX0681-C301 "HERCULES" e studio di fase II ALX-0681-2.1/10 "TITAN".

Efficacia

Studio ALX0681-C301

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Immunogenicità

Negli studi clinici, fino al 9% dei pazienti ha sviluppato anticorpi antifarmaco (anti-drug antibody, ADA) durante il trattamento. Non è stato osservato alcun impatto sull'efficacia clinica e non sono stati rilevati eventi avversi gravi associati a questa risposta da ADA.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con caplacizumab in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica con PTT acquisita (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione/eliminazione

La farmacocinetica di caplacizumab dipende dall'espressione del fattore di von Willebrand bersaglio. Livelli maggiori di antigene del fattore di von Willebrand, come nei pazienti con PTT acquisita, aumentano la frazione del complesso farmaco-bersaglio mantenuta in circolo. Il $t_{1/2}$ di caplacizumab è

quindi dipendente dalla concentrazione e dai livelli del bersaglio. Si presume che il caplacizumab legato al bersaglio venga catabolizzato nel fegato e quello non legato venga invece eliminato per via renale.

Caratteristiche in gruppi specifici

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

Insufficienza epatica o renale

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Saccarosio

Acido citrico anidro

Citrato trisodico diidrato

Polisorbato 80

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto
4 anni.

Soluzione ricostituita

La stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata per 4 ore a 25 °C.

Dal punto di vista microbiologico, eccetto qualora il metodo di ricostituzione precluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

Nel caso in cui non venga utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere

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

Solvente

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

Dimensioni della confezione

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per la somministrazione sia per via endovenosa che sottocutanea, ricostituire la polvere contenuta nel flaconcino utilizzando l'adattatore per flaconcino e tutto il solvente contenuto nella siringa preriempita. Il solvente deve essere aggiunto lentamente e miscelato delicatamente per evitare la

formazione di schiuma nella soluzione. Lasciare il flaconcino con la siringa applicata su una superficie per 5 minuti a temperatura ambiente.

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgio

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 31 agosto 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

01/2019

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

Cablivi 10 mg 1 flaconcino polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Prezzo al pubblico (al lordo degli sconti di legge): € 7.073,14.

Sconto obbligatorio alle strutture pubbliche sul prezzo Ex Factory come da condizioni negoziali.

Regime di fornitura: RRL ricetta limitativa ripetibile (su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: ematologo).

Classe di rimborsabilità: H