

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrCABLIVI®

Caplacizumab pour injection

Poudre pour solution (11 mg)

Administration par voie intraveineuse ou sous-cutanée

Norme reconnue

Antithrombotique
(B01AX07)

sanofi-aventis Canada Inc.
1755 Steeles Avenue West
Toronto, ON, M2R 3T4

Date d'approbation initiale :
28 février 2020

Date de révision :
14 mai 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 282616

Cablivi® est une marque déposée d'Ablynx N.V. (Belgique), utilisée sous licence.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

--	--

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	4
4.3 Reconstitution	5
4.4 Administration.....	5
4.5 Dose oubliée.....	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières.....	9
7.1.1 Femmes enceintes	9
7.1.2 Allaitement	9
7.1.3 Enfants	9
7.1.4 Personnes âgées	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	9
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	9
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	10
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	12

8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	12
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
9.4	Interactions médicament-médicament	13
9.5	Interactions médicament-aliment	13
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	13
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	13
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	13
10.1	Mode d'action.....	13
10.2	Pharmacodynamie	13
10.3	Pharmacocinétique	14
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	15
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	15
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....	16
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	16
14	ESSAIS CLINIQUES	17
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	17
14.2	Résultats de l'étude	19
15	MICROBIOLOGIE	20
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	20
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	23
	MODE D'EMPLOI	28

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Cablivi (caplacizumab) est indiqué pour le traitement du purpura thrombocytopénique thrombotique acquis (PTTa) chez les adultes, en association avec un traitement par échange plasmatique et par immunosuppresseurs.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée pour cette population et, par conséquent, n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les études cliniques sur Cablivi n'incluaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans ou plus pour que l'on puisse déterminer s'ils répondent différemment par rapport aux patients plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

Cablivi est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, consulter la section 6 [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Cablivi est administré en appoint à un traitement par échange plasmatique et à un traitement immunosuppresseur.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Le traitement par Cablivi doit commencer au moment de l'instauration du traitement par échange plasmatique, selon les recommandations suivantes :

- Premier jour du traitement : injection d'une dose de 11 mg par voie **intraveineuse** en bolus au moins 15 minutes avant l'échange plasmatique, puis injection d'une autre dose de 11 mg par voie **sous-cutanée** après l'échange plasmatique, le même jour.
- Deuxième jour et jours suivants du traitement, pendant la période de traitement par échange plasmatique : injection quotidienne d'une dose de 11 mg par voie **sous-cutanée** après l'échange plasmatique.

- Après la période de traitement par échange plasmatique : injection d'une dose de 11 mg par voie sous-cutanée 1 fois par jour pendant 30 jours après la dernière séance quotidienne d'échange plasmatique. Si des signes de la maladie sous-jacente persistent après le premier cycle de traitement, tel que l'activité réduite de l'enzyme ADAMTS13, le traitement peut être prolongé pendant une période maximale de 28 jours.

Il faut cesser d'administrer Cablivi si le patient subit plus de 2 récurrences du PTT acquis pendant le traitement par Cablivi. Des cas de récurrence survenus peu après l'arrêt du traitement par Cablivi ont été rapportés, notamment chez des patients dont la maladie auto-immune sous-jacente était non résolue (voir la section 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Récidive du PTT acquis après l'arrêt ou l'interruption du traitement par Cablivi).

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants (voir la section 1 INDICATIONS, 1.1 [Enfants](#)).

4.3 Reconstitution

Cablivi doit être préparé et reconstitué avant son administration. Le MODE D'EMPLOI fournit des instructions détaillées sur la manière de préparer et d'administrer le médicament.

Tableau 1 – Reconstitution

Taille du flacon	Volume de diluant à ajouter au flacon	Volume disponible approximatif	Concentration par mL
12,5 mg	1 mL	1 mL	Solution à 11 mg/mL

Cablivi est destiné à un usage unique. Tout médicament inutilisé ou déchet médical doit être jeté conformément aux règlements locaux.

Flacon intact : voir la section 11 [ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#). Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette.

Solution reconstituée

- La solution Cablivi doit être utilisée sans tarder. Autrement, la solution reconstituée peut être conservée au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) pendant au plus 4 heures (voir la section 11 [ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#) et le MODE D'EMPLOI).

4.4 Administration

Le traitement doit être suspendu pendant les 7 jours précédant une intervention chirurgicale non urgente, une intervention dentaire effractive ou toute autre intervention effractive (voir la section 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Patients devant subir une intervention chirurgicale).

La première dose doit être administrée par injection intraveineuse en bolus, par un professionnel de la santé. Les doses subséquentes doivent être administrées par injection sous-cutanée dans l'abdomen (voir le MODE D'EMPLOI).

Il ne faut pas injecter dans la zone située autour du nombril, et ne pas pratiquer 2 injections consécutives dans le même quadrant de l'abdomen.

L'injection peut être faite par le patient ou l'aidant qui a reçu une formation adéquate sur la technique d'injection sous-cutanée décrite dans le MODE D'EMPLOI.

En l'absence d'études de compatibilité, Cablivi ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Si l'injection intraveineuse est pratiquée au moyen d'une ligne intraveineuse, la tubulure de cette dernière peut être rincée à l'aide d'une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 % (p/v).

4.5 Dose oubliée

Il est essentiel que le médicament soit administré quotidiennement et de manière continue. Si toutefois une dose de Cablivi est oubliée durant la période de traitement par échange plasmatique, elle doit être administrée dès que possible. Si une dose de Cablivi est oubliée après la fin de la période de traitement par échange plasmatique, elle peut être administrée dans les 12 heures suivant l'heure prévue. Au-delà de ce délai de 12 heures, il faut omettre la dose oubliée et administrer la dose suivante à l'heure habituelle.

5 SURDOSAGE

En raison de l'action pharmacologique du caplacizumab, une surdose peut accroître le risque de saignement.

Il est recommandé de surveiller de près les signes et les symptômes de saignement. On peut envisager l'administration d'un concentré de facteur de von Willebrand (FvW) pour induire l'hémostase.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intraveineuse (i.v.) ou sous-cutanée	Poudre pour solution (11 mg)	Acide citrique anhydre, citrate de sodium dihydraté, polysorbate 80, saccharose

Cablivi est offert dans les formats suivants :

- Boîte contenant 1 flacon
 - 1 flacon de Cablivi
 - 1 seringue préremplie contenant 1 mL d'eau stérile pour injection (diluant pour Cablivi)
 - 1 adaptateur de flacon stérile
 - 1 aiguille stérile
 - 2 tampons d'alcool
- Boîte contenant plusieurs flacons
 - 7 flacons de Cablivi
 - 7 seringues préremplies contenant 1 mL d'eau stérile pour injection (diluant pour Cablivi)
 - 7 adaptateurs de flacon stériles
 - 7 aiguilles stériles
 - 14 tampons d'alcool

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Récidive du PTT acquis après l'arrêt ou l'interruption du traitement par Cablivi : Des cas de récidive du PTT acquis ont été rapportés au cours des essais cliniques, plus particulièrement dans les 30 jours après l'arrêt du caplacizumab (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 [Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)). La plupart des récdives sont survenues de 4 à 11 jours après l'arrêt du traitement par Cablivi. Chez la majorité des patients qui ont subi une récidive dans les 30 jours après l'arrêt du traitement par Cablivi, l'activité de l'enzyme ADAMTS13 était < 10 % à la fin du traitement par le caplacizumab, ce qui indique que la maladie immunologique sous-jacente persistait au moment de l'arrêt du traitement. Il convient donc de surveiller le nombre de plaquettes et les signes de PTT acquis afin de diagnostiquer rapidement la récidive après l'arrêt ou l'interruption de l'emploi de Cablivi, surtout chez les patients dont l'activité de l'enzyme ADAMTS13 est < 10 % au moment de l'arrêt du traitement ou un peu avant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

On n'a pas évalué l'effet du caplacizumab sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines. Les épisodes de saignement causés par Cablivi peuvent toutefois entraîner de la fatigue, ce qui pourrait diminuer la capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines.

Hématologique

Saignement : Cablivi accroît le risque de saignement (voir la section 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Des cas de saignement grave, dont certains ont menacé le pronostic vital ou causé la mort, ont été signalés chez des patients traités par le caplacizumab, en particulier chez ceux qui utilisaient des antiplaquetaires ou des anticoagulants en concomitance. Le caplacizumab doit être administré avec prudence aux patients qui présentent des affections sous-jacentes pouvant les prédisposer à un risque accru de saignement.

Il faut interrompre l'emploi de Cablivi en cas de saignement d'importance clinique et surveiller de près le nombre de plaquettes et les signes de récurrence du PTT acquis (voir la section 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Récurrence du PTT acquis après l'arrêt ou l'interruption du traitement par Cablivi). Au besoin, on peut administrer un concentré de FvW pour induire rapidement l'hémostase. Si le traitement par Cablivi est remis en route, il convient de surveiller de près les signes de saignement.

Emploi concomitant d'un anticoagulant à prise orale ou d'héparine à forte dose

Le risque de saignement s'accroît lorsque Cablivi est employé en concomitance avec un médicament influant sur l'hémostase ou la coagulation. Une évaluation des bienfaits et des risques et une surveillance étroite du patient s'imposent lors de la mise en route ou de la poursuite d'un traitement par un anticoagulant à prise orale (p. ex. antagoniste de la vitamine K ou anticoagulant oral direct [ACOD] comme un inhibiteur de la thrombine ou un inhibiteur du facteur Xa) ou par une héparine à forte dose.

Patients présentant une coagulopathie

En raison du risque accru de saignement, une surveillance clinique étroite s'impose chez les patients présentant une coagulopathie (p. ex. hémophilie, autre déficit en facteurs de coagulation) traités par Cablivi.

Patients devant subir une intervention chirurgicale

Si le patient doit subir une intervention chirurgicale non urgente, une intervention dentaire effractive ou toute autre intervention effractive, il doit informer le médecin ou le dentiste de son traitement par Cablivi; il est recommandé de suspendre celui-ci et de surveiller de près le nombre de plaquettes et les autres signes de récurrence du PTT acquis pendant au moins 7 jours avant l'intervention et par la suite jusqu'à ce que le traitement par Cablivi soit remis en route (voir la section 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Récurrence du PTT acquis après l'arrêt ou l'interruption du traitement par Cablivi). Le patient doit également prévenir le médecin responsable de son traitement par Cablivi qu'il subira cette intervention. Lorsqu'il n'y a plus de risque de saignement périopératoire, le traitement par Cablivi peut être repris, en demeurant à l'affût de tout signe de saignement.

Si le patient doit subir une intervention chirurgicale urgente, on recommande l'administration d'un concentré de facteur de von Willebrand pour induire l'hémostase.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique grave : On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi du caplacizumab chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave, car on n'a pas mené d'études formelles dans cette population. L'utilisation de Cablivi en présence d'insuffisance hépatique grave commande une évaluation soigneuse des bienfaits et des risques du traitement et une surveillance clinique étroite, vu le risque accru de saignement.

Rénal

Insuffisance rénale : Le caplacizumab est éliminé principalement par les reins (voir la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 [Pharmacocinétique](#)). On ne dispose toutefois pas de données sur l'emploi de Cablivi chez les patients atteints d'insuffisance rénale, puisque Cablivi n'a fait l'objet d'aucune étude formelle chez ces patients.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Les effets de Cablivi sur la fertilité humaine sont inconnus. On n'a pas mené d'études visant expressément à évaluer son effet sur la fertilité animale, mais lors d'une étude de 13 semaines sur la toxicité de doses multiples réalisée chez le macaque de Buffon, le caplacizumab n'a pas altéré la fertilité des mâles ni des femelles.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Comme il n'existe aucune donnée sur l'emploi de Cablivi chez la femme enceinte, on ne peut pas tirer de conclusions quant à son innocuité chez celle-ci. Cablivi ne doit être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques, tant pour la mère que pour le fœtus. Tous les patients traités par Cablivi, y compris les femmes enceintes, courent un risque de saignement. Si Cablivi est utilisé durant la grossesse, il faut demeurer à l'affût de tout signe d'hémorragie chez la femme enceinte et le nouveau-né.

7.1.2 Allaitement

On ne dispose d'aucune donnée sur le passage du caplacizumab dans le lait humain, son effet sur la lactation ni ses effets sur l'enfant allaité. On ne peut donc pas tirer de conclusions quant à l'innocuité de Cablivi durant l'allaitement. Cablivi ne doit être administré durant l'allaitement que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques, tant pour la mère que pour le bébé.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de Cablivi n'ont pas été établies chez l'enfant.

7.1.4 Personnes âgées

Les études cliniques sur Cablivi n'incluaient pas suffisamment de patients de 65 ans et plus pour déterminer si ceux-ci répondent différemment des patients plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de Cablivi a été évaluée lors de deux études cliniques contrôlées par placebo (HERCULES [Phase III], où 71 patients ont reçu Cablivi, et TITAN [Phase II], où 35 patients ont reçu Cablivi). Les données présentées ci-après reflètent l'exposition à Cablivi durant les phases de traitement à l'insu des deux études, qui regroupaient 106 patients atteints de PTT acquis ayant reçu au moins une dose de caplacizumab, âgés de 18 à 79 ans, dont 69 % étaient des femmes et 73 % étaient de race blanche. La durée médiane du traitement par Cablivi s'est établie à 35 jours (extrêmes : 1 et 77 jours).

Les effets indésirables signalés le plus souvent (> 15 %) ont été l'épistaxis, les céphalées et les saignements gingivaux. Bon nombre des effets indésirables signalés se rapportaient à des saignements. Les saignements graves signalés chez ≥ 2 % des patients comprenaient l'épistaxis (4 %) et l'hémorragie sous-arachnoïdienne (2 %). Dans le groupe Cablivi, 7 patients (7 %) ont éprouvé un effet indésirable qui a mené à l'abandon du médicament à l'étude; aucun des effets indésirables ayant mené à l'abandon n'a été observé chez plus de 1 % des patients.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les effets indésirables survenus chez ≥ 2 % des patients traités par Cablivi, et plus souvent que chez ceux qui avaient reçu le placebo (données groupées des essais HERCULES et TITAN), sont présentés au **Tableau** .

Tableau 3 – Effets indésirables survenus chez $\geq 2\%$ des patients traités par le caplacizumab, et plus souvent que sous placebo, lors des phases de traitement à l'insu des études de phase II et III sur le PTT acquis (population évaluée pour l'innocuité)

Effet indésirable	Cablivi (caplacizumab) (N = 106) n (%)	Placebo (N = 110) n (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Saignements gingivaux	17 (16)	3 (3)
Hémorragie rectale	4 (4)	0 (0)
Hématome de la paroi abdominale	3 (3)	1 (1)
Troubles généraux et affections au point d'administration		
Fatigue	16 (15)	10 (9)
Pyrexie	14 (13)	12 (11)
Hémorragie au point d'injection	6 (6)	1 (1)
Prurit au point d'injection	3 (3)	0 (0)
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs		
Myalgie	6 (6)	2 (2)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	22 (21)	15 (14)
Troubles rénaux et urinaires		
Hématurie	4 (4)	3 (3)
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins		
Hémorragie vaginale	5 (5)	2 (2)
Ménorragie	4 (4)	1 (1)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Épistaxis	31 (29)	6 (6)
Dyspnée	10 (9)	5 (5)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Urticaire*	15 (14)	7 (6)

* Observé surtout lors des échanges plasmatiques

Au cours de l'étude HERCULES, 10 patients ont subi une récurrence durant la période de suivi de 1 mois (voir la section 14 [ESSAIS CLINIQUES](#)). Les récurrences sont toutefois survenues uniquement chez des patients du groupe Cablivi (6/72, 8,3 %) et chez des patients qui sont passés du groupe placebo au traitement par Cablivi en mode ouvert en raison d'une exacerbation (3/25, 12 %); aucune récurrence n'a été observée chez les patients qui n'ont reçu qu'un placebo (0/48) (voir la section 14 [ESSAIS CLINIQUES](#)). Toutes les récurrences, sauf une, sont survenues de 4 à 11 jours après l'administration de la dernière dose de Cablivi. Une thrombocytopénie grave et une ischémie cérébrale sont survenues 6 jours après l'arrêt du traitement par Cablivi chez un des patients du groupe Cablivi, qui est décédé 2 jours plus tard; le

décès a été considéré comme n'ayant pas de lien avec le traitement par le caplacizumab. Chez 8 de ces 9 patients, l'activité de l'enzyme ADAMTS13 était < 10 % à la fin du traitement à l'étude, ce qui indique que la maladie immunologique sous-jacente persistait au moment où le traitement par Cablivi a été arrêté.

Au cours de l'étude TITAN, 8 % (3/36) des patients du groupe Cablivi ont subi une récurrence du PTT dans les 30 jours suivant la dernière séance du premier cycle d'échange plasmatique quotidien (c.-à-d. une exacerbation), comparativement à 28 % (11/39) des patients du groupe placebo. Dans les 30 jours suivant l'arrêt du traitement à l'étude, 22 % (8/36) des patients du groupe Cablivi ont subi une récurrence, tandis qu'aucune récurrence (0/39) n'a été observée dans le groupe placebo. La plupart de ces récurrences (7/8) sont survenues dans les 10 jours suivant l'arrêt du traitement par Cablivi. Dans cette étude, la prolongation du traitement au-delà de 30 jours après l'arrêt du traitement par échange plasmatique n'était pas permise et chez la plupart des patients ayant subi une récurrence, l'activité de l'enzyme ADAMTS13 était < 10 % à la fin du traitement par Cablivi.

Immunogénicité

Les résultats des tests d'immunogénicité dépendent fortement de plusieurs facteurs, notamment la sensibilité et la spécificité du test utilisé, la méthode employée, la manipulation des échantillons, le moment de prélèvement des échantillons, l'administration concomitante de médicaments et la présence de maladies sous-jacentes. C'est pourquoi la comparaison de la fréquence de formation d'anticorps contre Cablivi à celle d'anticorps contre d'autres produits peut mener à des conclusions erronées.

On a détecté la formation d'anticorps antimédicament (AAM) en cours de traitement chez 3,1 % des patients recevant Cablivi pendant l'étude HERCULES. Malgré qu'on leur ait attribué un potentiel neutralisant, les AAM ne semblent pas avoir altéré l'efficacité ni l'innocuité clinique du médicament au cours de l'étude.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez moins de 2 %, mais au moins 1 % des patients traités par Cablivi, et plus souvent que chez ceux sous placebo lors des périodes de traitement à l'insu des études de phase II et III sur le PTT acquis :

- Hématochézie
- Hémoptysie

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été relevés après l'homologation de Cablivi. Comme ces effets sont signalés de façon volontaire par une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'estimer la fréquence de manière fiable ou d'établir une relation causale avec l'exposition au caplacizumab.

Troubles généraux et affections au point d'administration :

Fréquence inconnue : réactions au point d'injection, y compris la douleur au point d'injection, les ecchymoses au point d'injection et l'érythème au point d'injection

Troubles sanguins et lymphatiques :

Fréquence inconnue : saignement grave, y compris des cas ayant menacé le pronostic vital ou causé la mort

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

On n'a pas réalisé d'études sur les interactions entre le caplacizumab et d'autres médicaments. Notamment, on n'a pas évalué l'interaction entre le caplacizumab et les anticoagulants oraux (p. ex., antagonistes de la vitamine K ou anticoagulants oraux directs comme les inhibiteurs de la thrombine ou les inhibiteurs du facteur Xa) ou une héparine à forte dose (voir la section 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune interaction avec les épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le caplacizumab est un nanocorps bivalent humanisé (fragment d'anticorps). Il cible le domaine A1 du facteur de von Willebrand (FvW) et bloque son interaction avec les plaquettes, ce qui réduit à la fois l'activation et l'adhésion plaquettaires médiées par le FvW. Ainsi, le caplacizumab empêche la formation de microthrombi à forte teneur en multimères de très haut poids moléculaire du FvW, mais augmente le risque de saignement. Le caplacizumab influe également sur l'élimination du FvW, menant à une réduction des taux du FvW et du facteur VIII durant le traitement.

10.2 Pharmacodynamie

Au cours des essais cliniques menés auprès de patients atteints de PTT acquis (voir la section 14 [ESSAIS CLINIQUES](#)), l'administration sous-cutanée d'une dose de 10 mg de caplacizumab a rapidement entraîné l'inhibition complète de l'agrégation plaquettaire médiée par le FvW, comme l'indique la diminution de l'activité du cofacteur de la ristocétine (RCo) à moins de 20 % environ 4 heures après l'administration de la dose et durant toute la période de traitement. L'activité du RCo est revenue à sa valeur initiale dans les 7 jours suivant l'arrêt du caplacizumab. De plus, une baisse de 30 à 50 % des taux plasmatiques de l'antigène du FvW et une diminution d'environ 40 % des taux du facteur VIII ont aussi été observées

chez ces patients au cours des 24 h suivant l'administration de la première dose de caplacizumab et tout au long du traitement. Les taux de l'antigène du FvW et du facteur VIII sont revenus aux valeurs initiales dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement.

L'inhibition complète de l'activité plasmatique du FvW et la forte baisse des taux sériques de l'antigène du FvW et du facteur VIII observées peu après l'administration de la première dose de caplacizumab et tout au long du traitement par la suite semblent indiquer que la liaison du caplacizumab au FvW accélère l'élimination du FvW et du facteur VIII lié au FvW en circulation dans le sang. Cette élimination rapide du FvW et du facteur VIII lié au FvW dépendait de la dose de caplacizumab, comme le montrent les données obtenues chez les sujets sains au cours des essais cliniques.

10.3 Pharmacocinétique

Le comportement pharmacocinétique du caplacizumab ne semble pas être proportionnel à la dose, son devenir étant lié à sa cible (le FvW) (voir la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.2 [Pharmacodynamie](#)). Après l'administration par voie sous-cutanée d'une seule dose de 10 mg de caplacizumab à des sujets sains, la concentration maximale (C_{max}) moyenne (CV %) s'établissait à 528 (20 %) ng/mL et l' ASC_{0-24} , à 7951 (16 %) h·ng/mL. Après l'administration par voie sous-cutanée d'une dose quotidienne de 10 mg de caplacizumab à des sujets sains pendant 14 jours, la C_{max} moyenne (CV %) s'établissait à 348 (30 %) ng/mL et l' ASC_{0-T} , à 6808 (26 %) h·ng/mL.

Absorption

Après son administration sous-cutanée, le caplacizumab est absorbé rapidement et presque complètement (valeur F estimée à $> 0,901$) dans la circulation générale. Chez des volontaires sains recevant 10 mg de caplacizumab par voie sous-cutanée 1 fois par jour, la concentration maximale a été observée 6 à 7 heures après l'administration de la dose. L'état d'équilibre a été atteint dès la première administration, et l'accumulation du médicament dans le sang s'est révélée minime.

Distribution :

Une fois absorbé, le caplacizumab se lie au FvW pour former des complexes caplacizumab-FvW. Le caplacizumab excédentaire libre et les complexes caplacizumab-FvW diffusent dans les organes bien irrigués. Chez les patients atteints de PTT acquis, le volume de distribution central est évalué à 6,33 L.

Métabolisme/élimination :

En raison de son faible poids moléculaire (28 kD), le caplacizumab libre serait éliminé principalement par les reins. Les complexes caplacizumab-FvW sont hétérogènes (voir la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.2 [Pharmacodynamie](#)) et seraient catabolisés par protéolyse notamment dans le système réticulo-endothélial, y compris le foie. Le taux de catabolisme du caplacizumab dépendrait du type de complexe caplacizumab-FvW et du tissu concernés. Lorsque le taux de FvW est élevé, comme en présence de PTT acquis, la fraction de caplacizumab lié au FvW présente dans la circulation augmente. La demi-vie du caplacizumab dépend donc non seulement de la concentration du médicament, mais aussi du taux de FvW.

Anticorps antimédicament :

La pharmacocinétique du caplacizumab n'a pas différé de manière cliniquement significative entre les patients déjà porteurs d'anticorps antimédicament (AAM) et ceux chez qui des AAM sont apparus en cours de traitement.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Cablivi doit être conservé au réfrigérateur à une température se situant entre 2 et 8 °C.

Ne pas congeler Cablivi.

Entreposer le produit dans son emballage original pour le protéger de la lumière.

Ne pas utiliser après la date de péremption.

Cablivi peut être conservé à une température ne dépassant pas 30 °C pendant une seule période d'au plus 2 mois, mais pas au-delà de la date de péremption. Ne pas remettre Cablivi au réfrigérateur s'il a été conservé à la température ambiante.

Après l'injection, jetez dans un contenant pour objets pointus et tranchants le flacon utilisé (y compris toute portion de Cablivi non utilisée qu'il contient), l'adaptateur qui y est fixé et la seringue, sans enlever l'aiguille. Voir la section « Étape 13 : Jeter la seringue et le flacon utilisés » à la fin du présent mode d'emploi pour en savoir plus sur la façon de mettre le produit au rebut.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

La solution de Cablivi mélangée doit être utilisée sans tarder. Une fois mélangée, la solution de Cablivi peut être conservée au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) pendant au plus 4 heures.

Consulter le MODE D'EMPLOI.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : caplacizumab

Nom chimique : caplacizumab

Masse moléculaire :
27 876 Da

Formule de
structure :



Propriétés physicochimiques : Nanocorps purifié dans un tampon citrate (pH de 6,5) contenant du saccharose et du polysorbate 80

Caractéristiques du produit :

Le caplacizumab est un fragment d'anticorps ciblant le facteur de von Willebrand (FvW) composé de deux éléments constitutifs humanisés identiques reliés par un peptide de liaison à trois alanines. Le caplacizumab est produit dans *Escherichia coli* par la technologie de l'ADN recombinant et possède une masse moléculaire d'environ 28 kDa.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

L'efficacité et l'innocuité du caplacizumab administré en appoint à un traitement par échange plasmatique quotidien et à un traitement immunosuppresseur chez des adultes pendant un épisode de PTT acquis ont été établies dans le cadre de l'étude clinique déterminante de phase III HERCULES (Tableau).

Tableau 4 – Résumé des caractéristiques démographiques des participants aux essais cliniques portant sur le purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) acquis

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
ALX0681-C301 HERCULES	Phase III Multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôle placebo	Caplacizumab ou placebo : 11 mg le 1 ^{er} jour en bolus i.v. avec l'ÉP, puis injection s.-c. de 11 mg/jour lors de la période de traitement par ÉP quotidien + 30 jours; au besoin, poursuite des injections s.-c. quotidiennes de 11 mg pendant 4 cycles de 7 jours	145	45 (18-79) ans	100 femmes, 45 hommes

ÉP : échange plasmatique

i.v. : intraveineux

s.-c. : sous-cutanée

L'efficacité de Cablivi (caplacizumab) administré en association avec un traitement par échange plasmatique et un traitement immunosuppresseur a été établie au cours de l'étude de phase III HERCULES, menée à double insu avec répartition aléatoire et contrôle placebo auprès d'adultes en proie à un épisode de PTT acquis (Tableau). Au total, 145 patients (âge médian de 45 ans [plage : 18 à 79 ans], 69 % de femmes, 73 % de race blanche) ont été admis. Après confirmation de leur admissibilité à l'étude et mise en route du traitement par échange plasmatique, les patients ont été répartis aléatoirement (1:1) pour recevoir le médicament à l'étude, c.-à-d. Cablivi (n = 72) ou un placebo (n = 73) en appoint à un échange plasmatique quotidien et à un traitement immunosuppresseur. Le délai maximal permis entre le début de la séance d'échange plasmatique initiale (c.-à-d. celle qui avait lieu avant la répartition aléatoire) et le début de la première séance après la répartition aléatoire était de 24 h. Les patients soumis à la répartition aléatoire ont été stratifiés selon la gravité de l'atteinte neurologique (score sur l'échelle GCS [*Glasgow Coma Scale*] ≤ 12 ou de 13 à 15). Les patients atteints de septicémie, d'une infection à *E. coli* 0157, du syndrome hémolytique et urémique atypique, de coagulation intravasculaire disséminée ou du purpura thrombocytopénique thrombotique congénital n'étaient pas admissibles.

Le protocole de l'étude clinique précisait que la dose de 10 mg de Cablivi à administrer devait correspondre à toute la solution contenue dans le flacon prélevée après reconstitution. Une étude portant sur la récupération de la dose a révélé que la dose moyenne qui peut être prélevée dans un flacon est de 11 mg. La dose moyenne administrée dans le cadre de l'étude clinique était donc de 11 mg.

L'étude complète comprenait une période de traitement par le médicament à l'étude et une période de suivi. On considérait qu'il y avait récurrence du PTT acquis en cas de thrombocytopénie survenant après une réponse plaquettaire initiale (atteinte d'un nombre de plaquettes $\geq 150 \times 10^9/L$, suivie de l'arrêt du traitement par échange plasmatique quotidien dans les 5 jours) et nécessitant la reprise des séances quotidiennes d'échange plasmatique. Une récurrence du PTT acquis survenant dans les 30 jours suivant la fin de la période de traitement par échange plasmatique quotidien était considérée comme étant une exacerbation, et une récurrence du PTT acquis survenant après ce délai de 30 jours était considérée comme étant une récurrence.

Au cours de la période de traitement par le médicament à l'étude, les patients ont reçu une dose unique en bolus intraveineux de 11 mg de Cablivi ou d'un placebo entre 6 heures et 15 minutes avant le premier échange plasmatique, puis des injections sous-cutanées quotidiennes de 11 mg de Cablivi ou d'un placebo après chaque échange plasmatique, pendant toute la durée du traitement quotidien par échange plasmatique et au cours des 30 jours suivants. Lorsque le nombre de plaquettes atteignait ou dépassait $150 \times 10^9/L$, le traitement quotidien par échange plasmatique devait être poursuivi pendant au moins 2 jours. À la fin de cette période, s'il persistait des signes de la maladie sous-jacente, notamment l'activité réduite de l'enzyme ADAMTS13 (indiquant un risque imminent de récurrence), le traitement pouvait être poursuivi par tranches de 1 semaine pendant un maximum de 4 semaines, conjointement avec l'optimisation du traitement immunosuppresseur.

Les patients qui subissaient une récurrence pendant le traitement à l'étude ont changé de groupe pour recevoir Cablivi en mode ouvert. Ils ont de nouveau été traités pendant toute la période d'échange plasmatique, puis au cours des 30 jours suivants. S'il persistait des signes de la maladie sous-jacente au terme de cette période, le traitement par Cablivi en mode ouvert pouvait se poursuivre par tranches de 1 semaine pendant un maximum de 4 semaines, conjointement avec l'optimisation du traitement immunosuppresseur.

Au cours de la période de suivi, les patients ont été suivis pendant 28 jours après l'arrêt du traitement. Advenant une récurrence durant la période de suivi (c.-à-d. après l'administration de la dernière dose du médicament à l'étude), le traitement par Cablivi n'était pas repris; l'épisode était traité selon les normes de soins en vigueur.

La durée médiane de la période de traitement par Cablivi s'est établie à 35 jours (plage : 1 à 77 jours).

Le paramètre d'évaluation principal était le temps écoulé avant la réponse plaquettaire (atteinte d'un nombre de plaquettes $\geq 150\ 000/\mu L$ pour la première fois, suivie de l'arrêt du traitement par échange plasmatique quotidien dans les 5 jours). Ces deux critères devaient obligatoirement être remplis pour considérer qu'il y avait réponse plaquettaire.

L'un des paramètres secondaires clés était composé de la proportion de décès liés au PTT acquis, de la récurrence du PTT acquis et de la survenue d'au moins une manifestation thromboembolique majeure

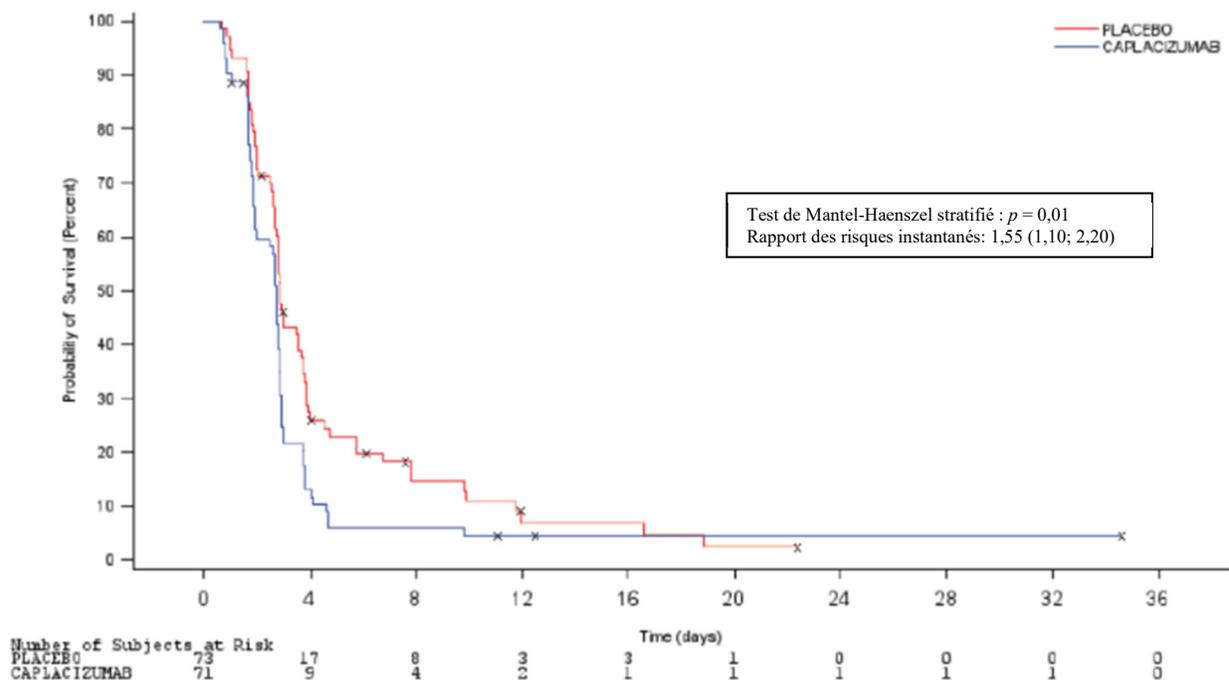
durant le traitement (p. ex., infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde) au cours de la période de traitement par le médicament à l'étude.

La proportion de patients ayant subi une récurrence du PTT acquis au cours de la période complète de l'étude constituait un autre paramètre secondaire clé.

14.2 Résultats de l'étude

Les courbes de Kaplan-Meier représentant le temps écoulé avant la réponse plaquettaire (paramètre d'évaluation principal) sont illustrées à la **Figure 1**.

Figure 1 – Réponse plaquettaire au fil du temps



Graph :

Y axis : Probabilité de survie (pourcentage)

X axis : Jours écoulés

Nombre de sujets à risque

Temps (jours)

Le traitement par Cablivi s'est traduit par une diminution de la proportion de patients qui sont décédés du PTT acquis, ont subi une récurrence du PTT ou ont présenté au moins une manifestation thromboembolique majeure (paramètre d'évaluation composé) durant la période de traitement par le médicament à l'étude (**Tableau**).

Tableau 5 – Patients décédés du PTT acquis, ayant subi une récurrence du PTT ou ayant présenté au moins une manifestation thromboembolique majeure durant la période de traitement de l'étude HERCULES (population en intention de traiter)

	Cablivi (caplacizumab) N = 72	Placebo N = 73
Nombre de patients	n (%)*	n (%)
Décédés du PTT acquis	0	3 (4,1)
Ayant subi une récurrence du PTT (exacerbation)	3 (4,2)	28 (38,4)
Ayant subi ≥ 1 manifestation thromboembolique majeure durant le traitement	6 (8,5)	6 (8,2)
Total	9 (12,7)	36 (49,3)
Valeur de p (test de Cochran-Mantel-Haenszel pour tenir compte du score sur l'échelle GCS à la répartition aléatoire)	< 0,0001	

La population en intention de traiter comprenait tous les patients soumis à la répartition aléatoire.

N = nombre de patients dans la population en intention de traiter

n = nombre de patients ayant subi une manifestation cible

* % fondé sur les 71 patients qui ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude

PTT = purpura thrombocytopénique thrombotique

** Les récurrences survenues durant la période de traitement ont été considérées comme étant des exacerbations.

La proportion de patients à subir une récurrence (exacerbation ou récurrence) du PTT acquis en cours d'étude a été de 12,7 % (9/71) dans le groupe Cablivi et de 38,4 % (28/73) dans le groupe placebo ($p < 0,001$). Chez les 6 patients du groupe Cablivi qui ont subi une récurrence durant la période de suivi (c.-à-d. une récurrence), l'activité de l'enzyme ADAMTS13 était < 10 % à la fin du traitement à l'étude.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Études toxicologiques après administration de doses répétées :

Des études toxicologiques ont été menées chez des cobayes et des macaques de Buffon, à des doses donnant lieu à une ASC jusqu'à 50 et 24 fois supérieure, respectivement, à celle prévue chez l'humain à la dose quotidienne recommandée. On a évalué la pharmacologie de l'innocuité dans le cadre des essais portant sur l'administration de doses multiples.

Suivant son mode d'action, le caplacizumab a augmenté la propension aux saignements chez le cobaye (hémorragie du tissu sous-cutané au site d'injection) et chez le macaque de Buffon (hémorragie du tissu sous-cutané au site d'injection, saignements de nez, saignements menstruels excessifs, hématomes aux points de manipulation de l'animal ou des interventions expérimentales, saignements prolongés au site d'injection) au cours des études toxicologiques. En outre, des diminutions d'origine pharmacologique des taux de l'antigène du FvW, et par conséquent des taux du facteur VIII de coagulation, ont été observées chez le macaque de Buffon et, dans une moindre mesure pour ce qui est du facteur VIII de coagulation, chez le cobaye.

Chez certains macaques, la formation d'anticorps anti-facteur VIII a été observée après le traitement par le caplacizumab. Au cours d'une étude de 26 semaines visant à évaluer la toxicité de doses répétées, une réponse passagère de formation d'anticorps anti-facteur VIII a été observée à des moments particuliers chez 2 sujets (1 sujet du groupe recevant une faible dose et 1 sujet du groupe recevant une dose moyenne), un phénomène qui ne s'est pas produit durant la période de récupération. Toutefois, un mâle du groupe recevant une dose élevée a affiché durant le traitement une baisse marquée des taux du facteur VIII antigénique et du facteur VIII de coagulation qui correspondait avec la formation d'anticorps anti-facteur VIII et a entraîné une hémorragie menant à la mise à mort prévue aux fins de contrôle le 85^e jour de l'étude.

Carcinogénicité et mutagénicité :

On n'a pas mené d'études visant à évaluer la mutagénicité du caplacizumab, de telles analyses n'étant pas pertinentes dans le cas d'un agent biologique. D'après l'évaluation du risque de carcinogénicité, il n'a pas été jugé nécessaire d'effectuer des études formelles à ce chapitre.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Études sur le développement embryofœtal :

Lors de deux études effectuées chez des cobayes gravides, on n'a observé aucun signe de toxicité chez les mères ni les fœtus.

Au cours d'une étude sur le développement embryofœtal, des cobayes femelles ont reçu du caplacizumab par voie intramusculaire à des doses pouvant atteindre 20 mg/kg/jour, du 6^e au 41^e jour de la gestation. Aucun signe de toxicité générale n'est apparu chez les mères, et le traitement n'a pas influé sur le poids corporel, la prise de poids ou la variation nette du poids à partir du 6^e jour, ni sur la consommation d'eau et de nourriture. Le traitement n'a pas non plus influé sur le nombre de corps jaunes, les sites d'implantation, la résorption, la distribution des sexes, le poids fœtal et placentaire, le nombre de naissances vivantes, ni les taux de perte pré- et post-implantatoires comparativement au groupe témoin.

Dans le cadre d'une étude de toxicocinétique chez des cobayes gravides, on a évalué l'exposition des mères et des fœtus au caplacizumab. Le médicament a été administré par injection intramusculaire 1 fois par jour à des doses pouvant atteindre 40 mg/kg/jour (donnant lieu à une exposition équivalant à 29 fois celle qu'on obtient chez l'humain à la dose de 11 mg/jour), du 6^e au 41^e ou au 61^e jour de la gestation. L'exposition a été bien moindre chez les fœtus que chez les mères, et sans effet sur le développement fœtal. L'exposition fœtale chez le primate et l'humain demeure incertaine, car les protéines dépourvues de fragment Fc traverseraient mal la barrière placentaire.

Fertilité :

On n'a pas mené d'études visant expressément à évaluer l'effet du caplacizumab sur la fertilité, mais lors d'études sur la toxicité de doses multiples réalisée chez le macaque de Buffon, le caplacizumab n'a pas altéré la fertilité des mâles (taille des testicules, fonction des spermatozoïdes, analyse histopathologique des testicules et des épидидymes) ni des femelles (analyse histopathologique des organes reproducteurs, cytologie vaginale périodique).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr**CABLIVI**[®]

Caplacizumab pour injection, poudre pour solution

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Cablivi** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Cablivi**.

Pour quoi Cablivi est-il utilisé?

Cablivi, dont l'ingrédient actif s'appelle *caplacizumab*, sert à traiter les crises de purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) acquis chez l'adulte.

Comment Cablivi agit-il?

La PTT acquise est une maladie rare se caractérisant par la formation de caillots dans les petits vaisseaux sanguins. Ces caillots peuvent bloquer les vaisseaux et endommager le cerveau, le cœur, les reins ou d'autres organes. Cablivi prévient la formation de caillots en empêchant les plaquettes du sang de s'agglutiner.

Quels sont les ingrédients dans Cablivi?

Ingrédient médicinal : caplacizumab
Ingrédients non médicinaux : acide citrique anhydre, citrate de sodium dihydraté, polysorbate 80, saccharose

Cablivi est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Cablivi est offert en flacons contenant 11 mg de caplacizumab en poudre, en boîtes de 1 ou de 7 flacons.

Ne prenez pas Cablivi si :

Vous êtes allergique au caplacizumab ou à n'importe lequel des ingrédients de Cablivi.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Cablivi, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous saignez de manière excessive ou présentez des symptômes inhabituels comme des maux de tête, de la difficulté à respirer, de la fatigue, une baisse de la tension artérielle (« chute de

pression ») ou des évanouissements pendant le traitement. Votre médecin pourrait cesser le traitement. Le cas échéant, il vous dira quand vous pourrez le reprendre;

- si vous prenez des anticoagulants (médicaments qui éclaircissent le sang) comme des antagonistes de la vitamine K, du rivaroxaban ou de l'apixaban (qui servent à traiter les caillots). Votre médecin décidera du traitement qui vous convient le mieux;
- si vous prenez des antiplaquettaires comme l'aspirine ou une héparine de faible poids moléculaire (pour prévenir les caillots). Votre médecin décidera du traitement qui vous convient le mieux;
- si vous êtes atteint d'un trouble sanguin comme l'hémophilie. Votre médecin décidera du traitement qui vous convient le mieux;
- si vous présentez un grave dysfonctionnement du foie. Votre médecin décidera du traitement qui vous convient le mieux;
- si vous devez subir une opération, un traitement dentaire ou toute autre intervention nécessitant une incision. Votre médecin décidera s'il vaut mieux reporter l'intervention, ou s'il faut cesser l'administration de Cablivi avant celle-ci;
- si vous allez cesser définitivement ou temporairement le traitement par Cablivi. Il peut y avoir un risque de récurrence du PTT acquis, en particulier dans les 14 jours suivant l'arrêt du traitement par Cablivi. Vous devez donc consulter votre médecin avant d'arrêter le traitement par Cablivi et suivre ses directives.

Autres mises en garde à connaître :

Grossesse et allaitement

L'emploi de Cablivi est déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement. Si vous êtes enceinte, planifiez une grossesse, allaitez ou prévoyez allaiter, consultez votre médecin au sujet du traitement par Cablivi.

Enfant et adolescents

L'emploi de Cablivi est déconseillé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Cablivi ne devrait pas nuire à votre capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines. Les épisodes de saignement causés par Cablivi peuvent toutefois entraîner de la fatigue, ce qui pourrait diminuer votre capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Cablivi :

Avisez également votre médecin si vous prenez un anticoagulant (médicament qui éclaircit le sang) comme un antagoniste de la vitamine K, du rivaroxaban ou de l'apixaban (médicaments servant à

traiter les caillots), un antiplaquettaire comme l'aspirine ou une héparine de faible poids moléculaire (médicament servant à prévenir les caillots).

Comment prendre Cablivi :

Prenez toujours Cablivi selon les directives exactes de votre médecin ou de votre pharmacien. En cas de doute, vérifiez auprès d'eux.

Première dose :

- Injection du contenu de 1 flacon dans une veine par un professionnel de la santé
- Le médicament vous sera administré avant le début du traitement par échange plasmatique.

Doses subséquentes (voir le MODE D'EMPLOI) :

- Injection du contenu de 1 flacon 1 fois par jour par voie sous-cutanée (sous la peau du ventre)
- L'injection sous-cutanée sera faite chaque jour, après la séance quotidienne d'échange plasmatique.
- Après la dernière séance d'échange plasmatique, le traitement par Cablivi se poursuivra pendant au moins 30 jours, par l'injection du contenu de 1 flacon 1 fois par jour.
- Il se peut que votre médecin veuille poursuivre le traitement quotidien pendant un nombre maximal de 28 jours supplémentaires.
- Suivez les directives de votre médecin après l'arrêt du traitement par Cablivi.

La première dose de Cablivi doit être administrée par injection intraveineuse (dans une veine), par un professionnel de la santé.

Si votre médecin est d'accord, vous ou un aidant pourriez faire vous-même les injections de Cablivi. Le cas échéant, un professionnel de la santé vous enseignera comment l'administrer; n'essayez pas d'injecter Cablivi avant d'avoir reçu cette formation. Chaque trousse d'injection ne doit être utilisée qu'une seule fois. Suivez les instructions détaillées fournies dans le MODE D'EMPLOI inclus dans chaque boîte.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Cablivi, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Il est important d'administrer Cablivi tous les jours, selon les directives de votre médecin. Si vous oubliez une dose de Cablivi durant la période de traitement par échange plasmatique, elle doit être administrée dès que possible.

Si vous oubliez une dose de Cablivi après la fin de la période de traitement par échange plasmatique, elle peut être administrée dans les 12 heures suivant l'heure prévue. Au-delà de ce délai de 12 heures, il faut omettre la dose oubliée et administrer la dose suivante à l'heure habituelle.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Cablivi?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Cablivi. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Très fréquents (*pouvant toucher plus de 1 personne sur 10*)

- Saignement des gencives
- Fièvre
- Fatigue
- Maux de tête
- Saignements de nez
- Urticaire

Fréquents (*pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10*)

- Bleus sur l'abdomen
- Saignements rectaux
- Réactions au point d'injection (p. ex., démangeaisons ou saignement)
- Douleur musculaire
- Sang dans l'urine
- Règles abondantes
- Saignements vaginaux
- Essoufflement

Fréquence inconnue (*qui ne peut être estimée à partir des données disponibles*)

- Douleur, ecchymoses et rougeur à l'endroit où l'injection a été donnée
- Saignement parfois grave ou mettant la vie en danger

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Saignements de nez	√		
COURANT			
Règles abondantes	√		

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ;
- ou
- en téléphonant sans frais 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Ne pas utiliser Cablivi après la date de péremption imprimée sur l'étiquette et la boîte.

Conserver Cablivi au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Cablivi peut être conservé à une température ne dépassant pas 30 °C pendant une seule période d'au plus 2 mois, mais pas au-delà de la date de péremption. Ne pas remettre Cablivi au réfrigérateur s'il a été conservé à la température ambiante.

La solution de Cablivi mélangée doit être utilisée sans tarder. Une fois mélangée, la solution de Cablivi peut être conservée au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) pendant au plus 4 heures.

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

Pour en savoir davantage au sujet de Cablivi :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.sanofi.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 265-7927.

Le présent dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : 14 mai 2024

MODE D'EMPLOI

^{Pr}CABLIVI®

Caplacizumab pour injection, poudre pour solution

Lisez le mode d'emploi avant d'utiliser Cablivi.

Gardez ces instructions à titre de référence. Si vous avez d'autres questions, vous devriez les poser à votre professionnel de la santé ou téléphoner au 1 800 265-7927.

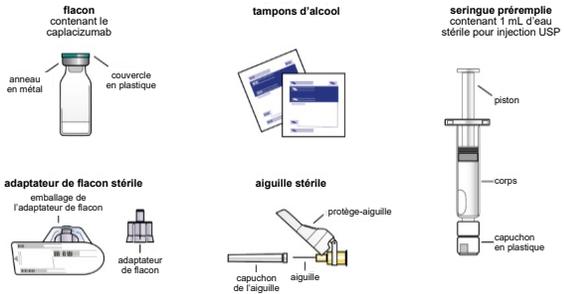
Renseignements importants :

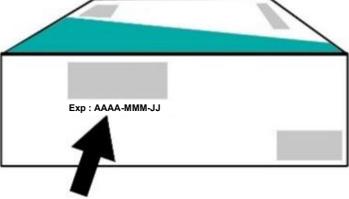
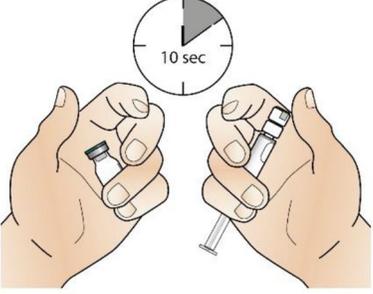
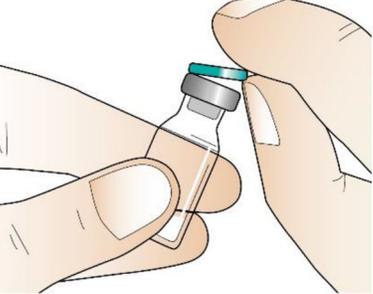
- Vérifiez que le nom Cablivi figure bien sur la boîte et sur l'étiquette du flacon.
- Vous aurez besoin d'un flacon de Cablivi pour chaque injection. Utilisez le flacon une seule fois.
- Servez-vous uniquement des fournitures qui se trouvent dans la boîte de Cablivi pour préparer la dose prescrite.
- N'utilisez pas Cablivi après la date de péremption indiquée sur la boîte.

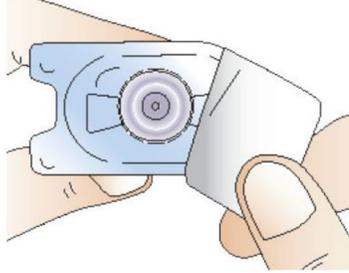
Ne réutilisez pas les fournitures. Après l'injection, jetez le flacon utilisé, y compris toute portion de Cablivi non utilisée qu'il contient. Jetez dans un contenant pour objets pointus et tranchants le flacon utilisé, l'adaptateur qui y est fixé et la seringue, sans enlever l'aiguille. Voir la section « Étape 13 : Jeter la seringue et le flacon utilisés » à la fin du présent MODE D'EMPLOI pour en savoir plus sur la façon de mettre le produit au rebut.

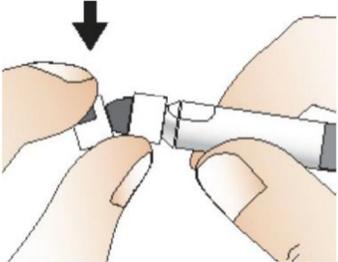
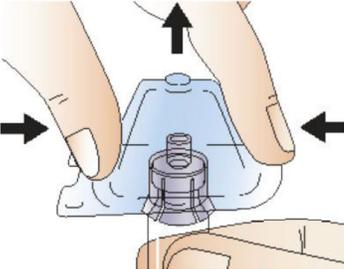
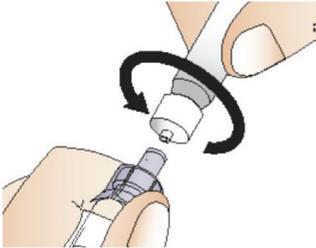
Conservation de Cablivi

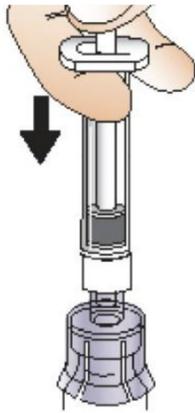
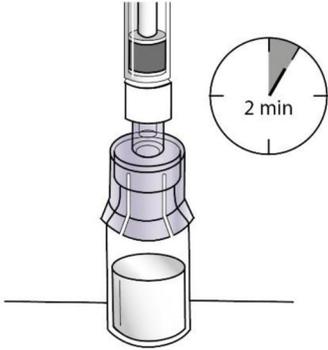
- Cablivi doit être conservé au réfrigérateur à une température se situant entre 2 °C et 8 °C.
- La solution de Cablivi mélangée doit être utilisée sans tarder. Une fois mélangée, la solution de Cablivi peut être conservée au réfrigérateur à une température se situant entre 2 °C et 8 °C pendant au plus 4 heures.
- Cablivi peut être conservé à une température ne dépassant pas 30 °C pendant une seule période d'au plus 2 mois, mais pas au-delà de la date de péremption. Ne pas remettre Cablivi au réfrigérateur s'il a été conservé à la température ambiante.
- Ne pas congeler Cablivi.
- Conserver le produit dans l'emballage original pour le protéger de la lumière.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

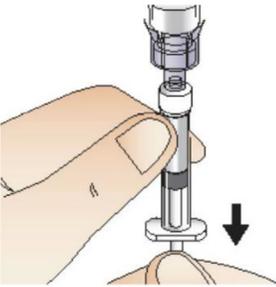
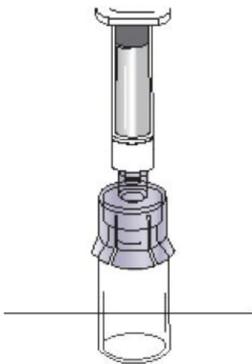
INSTRUCTIONS	IMAGE
<p>Chaque boîte de Cablivi contient ce qui suit :</p> <p>Boîte contenant 1 flacon</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 flacon de Cablivi • 1 seringue préremplie contenant 1 mL d'eau stérile pour injection (diluant pour Cablivi) • 1 adaptateur de flacon stérile • 1 aiguille stérile • 2 tampons d'alcool <p>Boîte contenant plusieurs flacons</p> <ul style="list-style-type: none"> • 7 flacons de Cablivi • 7 seringues préremplies contenant 1 mL d'eau stérile pour injection (diluant pour Cablivi) • 7 adaptateurs de flacon stériles • 7 aiguilles stériles • 14 tampons d'alcool <p>Autres fournitures requises :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contenant pour objets pointus et tranchants (voir la section « Étape 13 : Jeter la seringue et le flacon utilisés » à la fin du présent mode d'emploi pour en savoir plus sur la façon de mettre le produit au rebut) • Boules d'ouate 	<p>Contenu de la boîte de CABLIVI</p>  <p>Autres fournitures requises (non fournies dans la boîte de CABLIVI)</p> 

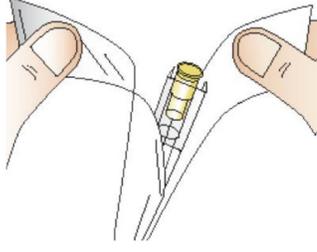
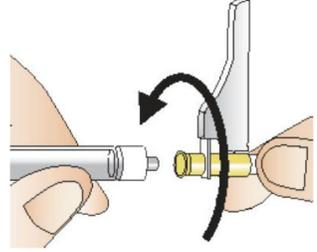
INSTRUCTIONS	IMAGE
<p>Avant de préparer une dose de Cablivi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bien se laver les mains avec de l'eau et du savon. • Préparer une surface de travail plane et propre. • Vérifier que la boîte contient toutes les fournitures nécessaires pour préparer une dose. • Vérifier la date de péremption (figure A). Ne pas utiliser Cablivi après cette date. • Ne pas utiliser Cablivi si l'emballage ou un article de la boîte sont le moins endommagés. 	 <p style="text-align: center;">Figure A</p>
<p>Étape 1 : Réchauffer le flacon et la seringue jusqu'à la température ambiante</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placer tout le contenu de la boîte sur la surface plane et propre. • Si la boîte n'était pas conservée à la température ambiante, réchauffer le flacon et la seringue jusqu'à la température ambiante en les tenant dans les mains pendant 10 secondes (figure B). Ne pas utiliser une autre méthode pour réchauffer le flacon ou la seringue. 	 <p style="text-align: center;">Figure B</p>
<p>Étape 2 : Nettoyer le bouchon en caoutchouc</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enlever le couvercle en plastique vert qui recouvre l'anneau en métal du bouchon du flacon (figure C). Ne pas utiliser le flacon si le couvercle en plastique vert est absent. 	 <p style="text-align: center;">Figure C</p>

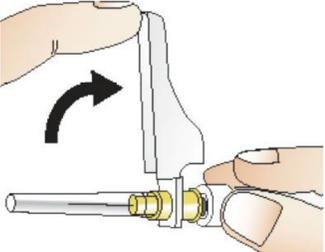
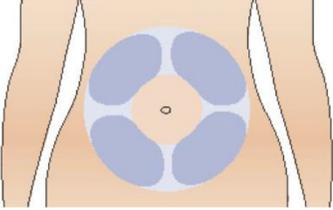
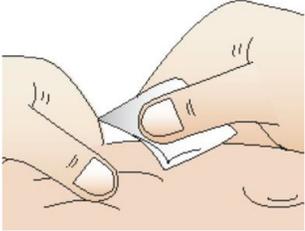
INSTRUCTIONS	IMAGE
<ul style="list-style-type: none"> Nettoyer le bouchon en caoutchouc ainsi exposé avec un tampon d'alcool, et le laisser sécher pendant quelques secondes (figure D). Après l'avoir nettoyé, ne pas toucher au bouchon en caoutchouc et ne pas le laisser entrer en contact avec quoi que ce soit. 	 <p data-bbox="1036 709 1125 741">Figure D</p>
<p data-bbox="204 772 613 804">Étape 3 : Fixer l'adaptateur du flacon</p> <ul style="list-style-type: none"> Enlever la pellicule protectrice de l'adaptateur de flacon (figure E). Laisser l'adaptateur dans son emballage en plastique ouvert. Ne pas toucher à l'adaptateur. Placer l'adaptateur sur le flacon, toujours en le gardant dans son emballage en plastique. 	 <p data-bbox="1036 1157 1125 1188">Figure E</p>
<ul style="list-style-type: none"> Enfoncer fermement l'adaptateur jusqu'à ce qu'un clic indique qu'il est bien en place et que l'extrémité pointue de l'adaptateur soit enfoncée dans le bouchon du flacon (figure F). Ne pas enlever l'adaptateur du flacon une fois qu'il est en place. Garder l'adaptateur dans son emballage en plastique. 	 <p data-bbox="1036 1644 1125 1675">Figure F</p>

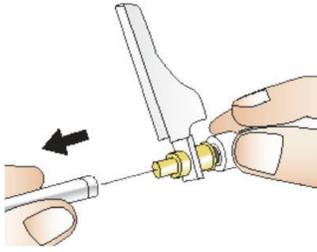
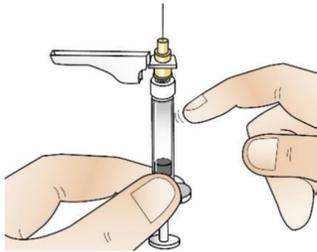
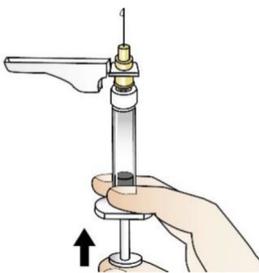
INSTRUCTIONS	IMAGE
<p>Étape 4 : Préparer la seringue</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tenir la seringue d'une main. • De l'autre main, retirer le capuchon en plastique blanc en le pliant vers le bas à la perforation jusqu'à ce qu'il se brise (figure G). • Ne pas utiliser la seringue si le capuchon en plastique blanc est absent, lâche ou endommagé. • Ne pas toucher à l'extrémité de la seringue et ne pas la laisser entrer en contact avec quoi que ce soit. • Déposer la seringue sur la surface plane et propre. 	 <p style="text-align: center;">Figure G</p>
<p>Étape 5 : Fixer la seringue à l'adaptateur et au flacon</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retirer l'emballage en plastique de l'adaptateur fixé au flacon en tenant le flacon d'une main et en prenant l'emballage en plastique par les côtés de l'autre main et en le tirant vers le haut. (figure H). • Veiller à ce que l'adaptateur ne se détache pas du flacon. 	 <p style="text-align: center;">Figure H</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Tenir l'adaptateur et le flacon d'une main. De l'autre main, placer l'extrémité de la seringue sur le raccord de l'adaptateur de flacon. • Fixer la seringue dans l'adaptateur de flacon en la faisant tourner doucement dans le sens horaire jusqu'à ce qu'elle ne tourne plus (figure I). 	 <p style="text-align: center;">Figure I</p>

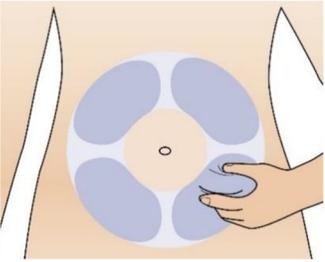
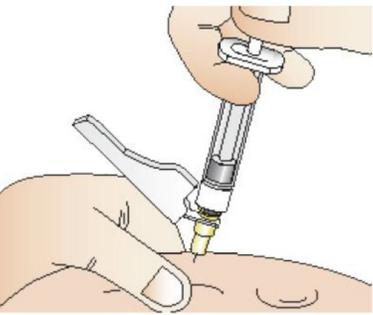
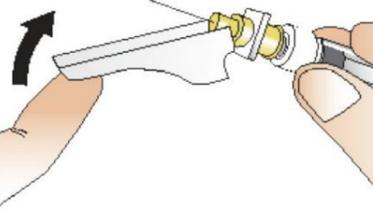
INSTRUCTIONS	IMAGE
<p>Étape 6 : Préparer la solution</p> <ul style="list-style-type: none"> Placer le flacon à la verticale sur la surface plane, la seringue pointant vers le bas. Pousser lentement la tige du piston de la seringue jusqu'au bout vers le bas, jusqu'à ce que la seringue soit vide (figure J). Ne pas détacher la seringue de l'adaptateur de flacon. 	 <p>Figure J</p>
<ul style="list-style-type: none"> La seringue toujours fixée à l'adaptateur de flacon, faire tourner doucement le flacon jusqu'à ce que la poudre soit dissoute (figure K). Ne pas agiter le flacon. 	 <p>Figure K</p>
<ul style="list-style-type: none"> Déposer le flacon et la seringue qui y est fixée sur la surface plane et laisser reposer 2 minutes à la température ambiante, le temps que la poudre soit complètement dissoute (figure L). Il se peut que le piston remonte un peu de lui-même; c'est normal. 	 <p>Figure L</p>

INSTRUCTIONS	IMAGE
<p>Étape 7 : Prélever la solution</p> <ul style="list-style-type: none"> Examiner la solution dans le flacon; elle doit être limpide et exempte de particules ou de grumeaux. Toute la poudre doit être entièrement dissoute et la solution doit être incolore. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble ou si elle contient des particules ou des grumeaux. Utiliser plutôt un nouvel emballage de Cablivi et informer votre professionnel de la santé de la situation. Appuyer lentement sur la tige du piston de la seringue, jusqu'au bout. En gardant la seringue dans le flacon, tourner le flacon, l'adaptateur et la seringue à l'envers. Tirer lentement sur la tige du piston vers le bas pour aspirer tout le contenu du flacon dans la seringue (figure M). Ne pas agiter la solution. 	 <p>Figure M</p>
<p>Étape 8 : Détacher la seringue</p> <ul style="list-style-type: none"> Une fois la solution aspirée dans la seringue, remettre le tout – flacon, adaptateur et seringue – à l'endroit (la seringue sur le dessus) et déposer le flacon sur la surface plane (figure N). 	 <p>Figure N</p>

INSTRUCTIONS	IMAGE
<ul style="list-style-type: none"> • Détacher la seringue remplie de l'adaptateur en tenant le flacon et l'adaptateur d'une main et en faisant doucement tourner la seringue dans le sens antihoraire de l'autre main (figure O). • Mettre le flacon et l'adaptateur qui y est toujours fixé dans le contenant pour objets pointus et tranchants. • Ne pas toucher à l'extrémité de la seringue et ne pas la laisser entrer en contact avec quoi que ce soit. Déposer la seringue sur la surface plane et propre. 	 <p data-bbox="1036 636 1125 667">Figure O</p>
<p data-bbox="207 730 459 762">Étape 9 : Fixer l'aiguille</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ouvrir l'emballage de l'aiguille en tirant sur les deux languettes (figure P). • Sortir l'aiguille de l'emballage en la tenant par son capuchon. 	 <p data-bbox="1036 1098 1125 1129">Figure P</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Fixer l'aiguille toujours dans son capuchon à la seringue, en la faisant tourner jusqu'au bout dans le sens horaire (figure Q). Ne pas enlever le capuchon de l'aiguille. 	 <p data-bbox="1036 1518 1125 1549">Figure Q</p>

INSTRUCTIONS	IMAGE
<ul style="list-style-type: none">• Déployer le protège-aiguille en l'éloignant de l'aiguille (figure R).	 <p data-bbox="1036 659 1133 688">Figure R</p>
<p data-bbox="204 722 613 751">Étape 10 : Préparer le site d'injection</p> <ul style="list-style-type: none">• Choisir un site d'injection sur le ventre (abdomen) (figure S). Éviter de faire l'injection dans un rayon de 5 cm (2 po) autour du nombril. Ne pas utiliser le même site d'injection que la veille, afin de laisser le temps à la peau de se rétablir après l'injection.	 <p data-bbox="1036 1047 1133 1077">Figure S</p>
<ul style="list-style-type: none">• Nettoyer le site d'injection avec un tampon d'alcool (figure T). Laisser sécher.	 <p data-bbox="1036 1457 1133 1486">Figure T</p>

INSTRUCTIONS	IMAGE
<p>Étape 11 : Faire l'injection</p> <ul style="list-style-type: none">Retirer soigneusement le capuchon de l'aiguille et le jeter dans le contenant pour objets pointus et tranchants (figure U). Veiller à ce que rien n'entre en contact avec l'aiguille avant l'injection.Tenir la seringue à la hauteur des yeux, l'aiguille pointant vers le haut.	 <p>Figure U</p>
<ul style="list-style-type: none">Vérifier si la seringue contient des bulles d'air. S'il y a lieu, les enlever en tapotant la seringue sur le côté avec un doigt pour les faire remonter (figure V).	 <p>Figure V</p>
<ul style="list-style-type: none">Pousser ensuite doucement sur la tige du piston vers le haut, jusqu'à ce qu'une goutte de liquide s'écoule de l'aiguille (figure W).	 <p>Figure W</p>

INSTRUCTIONS	IMAGE
<ul style="list-style-type: none"> • D'une main, pincer doucement la peau qui vient d'être nettoyée entre le pouce et l'index, en formant un pli (figure X). • Tenir le pli pendant toute la durée de l'injection. 	 <p data-bbox="1036 646 1133 678">Figure X</p>
<ul style="list-style-type: none"> • De l'autre main, introduire l'aiguille jusqu'au bout dans le pli de peau, en la tenant à un angle de 45 à 90 degrés (figure Y). • Pousser sur la tige du piston de la seringue vers le bas jusqu'à ce que toute la solution soit injectée dans la peau. • Retirer l'aiguille dans le même angle que celui où elle a été insérée. Ne pas frotter le point d'injection. 	 <p data-bbox="1036 1129 1133 1161">Figure Y</p>
<p data-bbox="207 1245 500 1276">Étape 12 : Après l'injection</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tout de suite après l'injection, replier le protège-aiguille sur l'aiguille, jusqu'à ce qu'un clic indique qu'il est bien en place (figure Z). • En cas de saignement au point d'injection, appliquer immédiatement une boule d'ouate sur la peau, en appuyant légèrement dessus jusqu'à ce que le saignement cesse. Si le saignement ne s'arrête pas, appeler votre professionnel de la santé. 	 <p data-bbox="1036 1665 1133 1696">Figure Z</p>

INSTRUCTIONS	IMAGE
<p>Étape 13 : Jeter la seringue et le flacon utilisés</p> <ul style="list-style-type: none"> • Après l'injection, jeter immédiatement la seringue et l'aiguille ainsi que le flacon et l'adaptateur dans un contenant pour objets pointus et tranchants. Ne pas jeter les aiguilles détachées ni les seringues aux ordures ménagères. • À défaut de contenant pour objets pointus et tranchants, on peut utiliser un autre contenant qui répond aux critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • fait de plastique robuste; • doté d'un couvercle bien ajusté, résistant aux perforations et qui empêche les objets pointus ou tranchants de s'en échapper; • tient debout et reste stable durant l'utilisation; • à l'épreuve des fuites; • correctement étiqueté pour indiquer qu'il contient des déchets dangereux. • Quand le contenant pour objets pointus et tranchants est presque plein, il faut s'en défaire en respectant les exigences locales à ce sujet. • Ne pas jeter le contenant pour objets pointus et tranchants aux ordures ménagères, à moins que les règlements locaux l'autorisent, et ne pas le mettre au recyclage. 	