



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR



CAPLACIZUMAB
Polvo y solvente para Inyección

**INFORMACIÓN PARA
PRESCRIBIR**

TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDO		2
1 DESCRIPCIÓN		3
2 INDICACIONES		3
3 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN		3
4 CONTRAINDICACIONES		5
5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES		5
6 INTERACCIONES		6
7 REPRODUCCIÓN		6
8 CONDUCIR VEHÍCULOS O REALIZAR ACTIVIDADES PELIGROSAS		6
9 REACCIONES ADVERSAS		7
10 SOBREDOSIS		8
11 INTERFERENCIAS CON PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO O LABORATORIO ...		8
12 ABUSO Y DEPENDENCIA		8
13 FARMACOLOGÍA		9
14 EFICACIA CLÍNICA/ESTUDIOS CLÍNICOS		11
15 DATA DE SEGURIDAD PRECLÍNICA		14
16 INCOMPATIBILIDADES Y COMPATIBILIDADES		15
17 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y VIDA ÚTIL		15
18 PREPARACIÓN Y MANIPULACIÓN		15
19 INFORMACIÓN IMPORTANTE PARA PRESCRIPTORES		15
20 TEXTO DEL INSERTO PARA PACIENTES		17

1 DESCRIPCIÓN

1.1 INGREDIENTES ACTIVOS

Caplacizumab

Caplacizumab es un nanocuerpo (anticuerpo fragmentado derivado de la Llama) humanizado y bivalente producido en *Escherichia coli* por tecnología de AND recombinante, con un peso molecular aproximado de 28 kDa.

1.2 CLASIFICACIÓN ANATÓMICA Y TERAPÉUTICA

Código ATC: Otros agentes antitrombóticos, B01AX07

1.3 FORMAS FARMACÉUTICAS

Polvo y Solvente para Inyección.

Cada vial de polvo blanco liofilizado contiene 10 mg de Caplacizumab junto con sacarosa, ácido cítrico anhidro, citrato trisódico dihidratado y polisorbato 80.

Cada jeringa prellenada de diluyente contiene 1 mL de agua para inyección.

1.4 COMPOSICIÓN

Ingrediente activo: Caplacizumab Excipientes: sacarosa, ácido cítrico anhidro, citrato trisódico dihidratado y polisorbato 80.

1.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cablivi® es envasado en un vial 2R de vidrio tipo I con tapón de caucho tipo I. Los taponos están sellados por un precinto de seguridad de aluminio equipado con una tapa roscada de polipropileno. Para más detalles, consultar el dossier local.

2 INDICACIONES

Cablivi® (Caplacizumab) está indicado como coadyuvante para el tratamiento de adultos que presentan un episodio de Púrpura Trombótica Trombocitopénica Adquirida (PTTa), junto con intercambio plasmático e inmunosupresión. (ver sección 14).

3 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

3.1 GENERAL

Dosis

El tratamiento con Cablivi debe ser iniciado y supervisado por clínicos con experiencia en el manejo de pacientes con microangiopatías trombóticas.

El tratamiento con Cablivi® debería ser complementario a la terapia inmunosupresora y de intercambio plasmático.

Cablivi® puede ser administrado tras haber iniciado la terapia de intercambio plasmático. La dosis recomendada de Cablivi® es la siguiente:

- Primer día de tratamiento: 10 mg por inyección intravenosa anterior al intercambio plasmático seguida de 10 mg de inyección subcutánea luego de completar el intercambio plasmático de ese mismo día.
- Días siguientes de tratamiento durante el intercambio plasmático: 10 mg de inyección subcutánea diaria siguiendo el intercambio plasmático.

- Tratamiento luego del periodo de intercambio plasmático: 10 mg de inyección subcutánea una vez al día por 30 días, contando desde el último día del intercambio plasmático. Si la enfermedad inmunológica subyacente persiste, el tratamiento debería ser extendido hasta por 28 días más dependiendo del curso clínico y la evaluación del especialista y acompañarse de la optimización de la inmunosupresión, hasta que los signos de la enfermedad subyacente, tales como la supresión de los niveles de actividad de ADAMTS13 hayan disminuido. No se tiene información disponible sobre el retratamiento con caplacizumab en episodios posteriores.

En los estudios clínicos, caplacizumab ha sido administrado diariamente hasta por 77 días. No se tiene información disponible sobre el retratamiento con caplacizumab.

Dosis Perdida

La dosificación diaria junto con la continuidad del tratamiento son aspectos críticos. Sin embargo, si una dosis de Cablivi® se pierde durante el periodo de intercambio plasmático, la misma debería administrarse tan pronto como sea posible. Si se pierde una dosis de Cablivi® luego del periodo de intercambio plasmático, esta se puede administrar dentro de las 12 horas siguientes a la hora establecida para la administración. Más allá de las 12 horas, la dosis Perdida se puede saltar, administrando la dosis diaria siguiente de acuerdo al horario de dosificación usual.

Descontinuación por cirugía y otras intervenciones

Retire el tratamiento con Cablivi® 7 días antes de una cirugía, procedimientos dentales invasivos u otra intervención invasiva (ver sección 5).

Reconstitución y Administración

Cablivi® debe ser preparado y reconstituido antes de su administración. Las instrucciones detalladas sobre su preparación y administración se encuentran en las Instrucciones de Uso.

La primera dosis debe ser administrada por inyección intravenosa por un profesional de salud. Las dosis subsecuentes deberían ser administradas por inyecciones subcutáneas en el abdomen.

No inyectar sobre el área alrededor del ombligo y tampoco utilice el mismo cuadrante abdominal para inyecciones consecutivas.

Los pacientes y cuidadores pueden inyectar el medicamento luego de un entrenamiento apropiado en la técnica de inyección subcutánea mostrada en las Instrucciones de Uso.

3.2 POBLACIONES ESPECIALES

Pacientes pediátricos

La seguridad y efectividad de caplacizumab no ha sido establecida en grupo de edad pediátrica.

Pacientes geriátricos

Los estudios clínicos de Cablivi® no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden diferencialmente en comparación con sujetos más jóvenes. Si bien la experiencia con el uso de caplacizumab en adultos mayores es limitada, no hay evidencia que sugiera que se requiera un ajuste de dosis o precauciones especiales para esta población (ver sección 13.3).

Insuficiencia Hepática

No existe data disponible en paciente con insuficiencia hepática debido a que no se han llevado a

cabo estudios formales de caplacizumab en estos pacientes. Basado en la manera en que el caplacizumab es metabolizado, no se considera necesario un ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 13.3). En caso de insuficiencia hepática crónica, vea la sección 5 para consideraciones especiales en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Falla renal

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 13.3).

4 CONTRAINDICACIONES

Cablivi® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes (ver sección 1.3).

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Sangrado

Caplacizumab incrementa el riesgo de sangrado (ver sección 9).

Interrumpa el uso de Cablivi® si ocurren sangrados clínicamente significativos. Si es necesario, el factor de Von Willebrand concentrado puede administrarse para rápidamente corregir la hemostasia. Si se vuelve a iniciar la terapia con Cablivi®, monitoree de cerca signos de sangrado.

Uso concomitante con anticoagulantes orales o heparinas a alta dosis.

El riesgo de sangrado se incrementa con el uso concomitante de Cablivi® y otros medicamentos que afecten la hemostasia y coagulación. Iniciar o continuar con el tratamiento de anticoagulantes orales (por ejemplo, antagonistas de la vitamina K o anticoagulantes orales directos tales como los inhibidores de trombina o de factor Xa) o con altas dosis de heparina, requiere de una evaluación de riesgo/beneficio y un monitoreo clínico preciso.

Pacientes con coagulopatías

Debido al riesgo de sangrado potencialmente aumentado, el uso de caplacizumab en pacientes con coagulopatías (por ejemplo, hemofilia, otras deficiencias en factores de coagulación) debe acompañarse de un monitoreo clínico cercano.

Pacientes sometidos a cirugía

Si un paciente va a someterse a una cirugía, un procedimiento dental invasivo u otra intervención invasiva, el paciente debe ser advertido de informar al médico o dentista sobre el uso de caplacizumab y se recomienda retener el tratamiento por al menos 7 días antes de la intervención. El paciente debe notificar también al médico que supervise el tratamiento con caplacizumab acerca del procedimiento. Luego de resolver el riesgo de sangrado quirúrgico y re iniciar Cablivi®, monitoree de cerca las señales de sangrado.

Si se requiere cirugía de emergencia, el uso de Factor de von Willebrand concentrado se recomienda para corregir la hemostasia.

Insuficiencia hepática severa

No se han conducido estudios formales de caplacizumab en pacientes con insuficiencia hepática severa y tampoco hay datos sobre el uso de caplacizumab en estas poblaciones. El uso de Cablivi® en pacientes con falla hepática severa requiere de una evaluación riesgo/beneficio y un monitoreo

clínico preciso, debido a un potencial riesgo de sangrado incrementado.

6 INTERACCIONES

No se han conducido estudios de interacciones medicamentosas con caplacizumab.

No se han llevado a cabo estudios para evaluar la interacción de caplacizumab con anticoagulantes orales (por ejemplo, antagonistas de la vitamina K, anticoagulantes orales directos, tales como inhibidores de la trombina o inhibidores del factor Xa) ni con heparina a altas dosis.

7 REPRODUCCIÓN

7.1 EMBARAZO

No hay data disponible de Cablivi® para su uso en mujeres embarazadas. No se pueden establecer conclusiones respecto a si el uso o no de Cablivi® es seguro durante el embarazo. Cablivi® debe ser usado durante el embarazo solamente si el beneficio potencial para la madre sobrepasa los riesgos potenciales, incluyendo aquellos relativos al feto. Todos los pacientes recibiendo Cablivi®, incluyendo las mujeres embarazadas, están en riesgo de sangrado. Monitoree a las mujeres embarazadas y los neonatos en cuando a evidencia de sangrado excesivo.

En estudios realizados en animales, no hubo evidencia de resultados adversos en el desarrollo con administración intramuscular de Caplacizumab durante la organogénesis en cobayos, expuestos en aproximadamente 30 veces el AUC en humanos, en la dosis por inyección subcutánea de 10 mg (ver sección 15.3).

7.3 LACTANCIA

No hay datos disponibles de la presencia de Cablivi® en leche materna humana o efectos sobre la producción de leche o en la lactancia de infantes. No pueden extraerse conclusiones acerca de si Cablivi® es seguro o no durante la lactancia. Cablivi® debe ser usado durante la lactancia solamente si el beneficio potencial para la madre sobrepasa los riesgos potenciales, incluyendo aquellos para niño amamantado.

7.4 FERTILIDAD

Los efectos del Caplacizumab sobre la fertilidad en humanos son desconocidos. No se han realizado Estudios en animales que evalúen los efectos del Caplacizumab en la fertilidad masculina y femenina. En un estudio de toxicidad a dosis repetida por 13 semanas en monos cinomolgos no se observó ningún impacto sobre los parámetros de fertilidad femenina y masculina (ver sección 7.4).

8 CONDUCIR VEHÍCULOS O REALIZAR ACTIVIDADES PELIGROSAS

No se han realizado estudios para investigar el efecto de Caplacizumab en la conducción o en la habilidad para operar maquinaria. No se predicen efectos perjudiciales para estas actividades, basados en la farmacología del Caplacizumab. Basados en el perfil de seguridad clínico, no se espera que el Caplacizumab influya en la capacidad para conducir o utilizar maquinas.

9 REACCIONES ADVERSAS

Los siguientes calificativos CIOMS para las reacciones adversas, son usados, si aplica:

Muy común >10%; Común >1 y <10%; poco común >0.1 y <1%;

Raro >0.01 y <0.1%; muy raro >0.01%; No conocido (No se puede estimar de los datos disponibles).

9.1 ENSAYOS CLÍNICOS

La seguridad de Cablivi® se evaluó en 2 estudios clínicos controlados con placebo (HERCULES, en el cual 71 pacientes recibieron Cablivi® y TITAN, en el cual 35 pacientes recibieron Cablivi®). Los datos descritos abajo y en la sección de advertencias y precauciones reflejan la exposición a Cablivi® durante los periodos ciegos de ambos estudios, los cuales incluyen 106 pacientes con PTTa quienes recibieron al menos una dosis, con edades entre los 18 y 79 años, de los cuales el 69% eran femeninos y el 73% eran blancos. El promedio de duración del tratamiento con Cablivi® fue de 35 días (rango 1 a 77 días).

Las reacciones adversas reportadas más frecuentes (>15%) fueron la epistaxis, dolor de cabeza y sangrado gingival. 7 pacientes (7%) en el grupo de Cablivi® experimentaron una reacción adversa, llevando a estudiar la discontinuación del medicamento. Ninguna de las reacciones adversas llevó al estudio de la discontinuación del medicamento. Ninguna de las reacciones adversas que lleven a la discontinuación se observe en más del 1% de los pacientes.

Entre 106 pacientes tratados con Cablivi® durante los estudios TITAN y HERCULES, se reportó sangrado serio y adverso en más del 2% de pacientes, incluyendo epistaxis (4%). Un caso de hemorragia subaracnoidea se observó en cada estudio, lo cual podría haber estado relacionada al TTP o al tratamiento.

Las reacciones adversas acaecidas en más del 2% de los pacientes tratados con Cablivi® y más frecuentemente que en aquellos tratados con placebo a través del pool de datos de los dos ensayos clínicos, están resumidas en la Tabla 1, a continuación:

Tabla 1 - Reacciones adversas en $\geq 2\%$ de pacientes tratados con caplacizumab y más frecuentes que en el ensayo con placebo, durante los periodos ciegos de las fases II y III de estudios para la PPTa (población de seguridad):

Reacción Adversa	Caplacizuma b (N=10)	Placeb o (N=11)	Categoría de Frecuencia
<i>Desordenes gastrointestinales</i>			
Sangrado gingival	17 (16)	3 (3)	Muy común
Hemorragia rectal	4 (4)	0 (0)	Común
Hematoma de la pared abdominal	3 (3)	1 (1)	Común
<i>Desordenes generales y condiciones del sitio de administración</i>			
Fatiga	16 (15)	10 (9)	Muy común
Pirexia	14 (13)	12 (11)	Muy común

Hemorragia en el sitio de la inyección	6 (6)	1 (1)	Común
Prurito en el sitio de la inyección	3 (3)	0 (0)	Común
<i>Desordenes músculo-esqueléticos y del tejido</i>			
Mialgia	6 (6)	2 (2)	Común
<i>Desordenes del Sistema nervioso</i>			
Dolor de Cabeza	22 (21)	15 (14)	Muy común
<i>Desordenes renales y urinarios</i>			
Hematuria	4 (4)	3 (3)	Común
<i>Desordenes del sistema reproductivo y la</i>			
Hemorragia vaginal	5 (5)	2 (2)	Común
Menorragia	4 (4)	1 (1)	Común
<i>Desordenes respiratorios, torácicos y del</i>			
Epistaxis	31 (29)	6 (6)	Muy común
Disnea	10 (9)	5 (5)	Común
<i>Desordenes de la piel y tejido subcutáneo</i>			
Urticaria *	15 (14)	7 (6)	Muy común

*Urticaria: se observe primariamente durante el periodo de intercambio plasmático.

9.2 POS COMERCIALIZACIÓN

No hay data disponible.

9.3 IMMUNOGENICIDAD

En el estudio HERCULES se detectaron anticuerpos antidrogas emergentes (TE ADA) en el 3,1% de los pacientes tratados con Cablivi®. Los TE ADA se caracterizaron por haber neutralizado el potencial. No hubo impacto sobre la eficacia o seguridad clínicas.

10 SOBREDOSIS

10.1 SIGNOS Y SÍNTOMAS

En caso de sobredosis, basado en la acción farmacológica del caplacizumab, existe el potencial de un riesgo de sangrado incrementado.

10.2 MANEJO

Se recomienda estricto monitoreo clínico para los signos y síntomas de sangrado. Si es necesario, el uso del factor de von Willebrand concentrado podría ser considerado para corregir la hemostasia (ver sección 5).

11 INTERFERENCIAS CON PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO O LABORATIO.

NA

12 ABUSO Y DEPENDENCIA

NA

13 FARMACOLOGÍA

13.1 MECANISMO DE ACCIÓN

Caplacizumab es un nanocuerpo (anticuerpo fragmentado) bivalente humanizado el cual consiste en dos bloques de construcción humanizados idénticos (PMP12A2hum1), genéticamente ligados por tres enlazadores de alanina, focalizando el dominio A1 del factor de von Willebrand e inhibiendo la interacción entre el factor de von Willebrand y las plaquetas. Así, previene la agregación plaquetaria mediada por el factor von Willebrand ultra largo, que es característico en la TTPa. También afecta la disposición del factor von Willebrand, lo que lleva a reducciones transitorias de los niveles totales de antígeno del factor von Willebrand y a la reducción concomitante de los niveles de factor VIII: C durante el tratamiento.

13.2 FARMACODINAMIA

Inhibición focalizada

El efecto farmacológico de caplacizumab sobre la inhibición focalizada se evaluó utilizando dos biomarcadores para la actividad del factor von Willebrand; la agregación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA) y el cofactor de ristocetina (RICO). La inhibición completa de la agregación plaquetaria mediada por el factor de von Willebrand por caplacizumab está indicada por los niveles de actividad RIPA y RICO que caen por debajo del 10% y 20%, respectivamente. La dosis subcutánea de 10 mg en pacientes con TTPa provocó la inhibición total de la agregación plaquetaria mediada por el factor de von Willebrand, como lo demuestran los niveles de actividad RICO de <20% aproximadamente 4 horas después de la dosis y durante todo el período de tratamiento. La actividad de RICO volvió a los valores iniciales dentro de los 7 días posteriores a la interrupción del fármaco.

Disposición Focalizada

El efecto farmacológico de caplacizumab sobre la disposición focalizada se midió utilizando el antígeno del factor de von Willebrand y la actividad de coagulación del factor VIII (factor VIII: C) como biomarcadores. Tras la administración repetida de caplacizumab, se observó una disminución del 30-50% en los niveles de antígeno del factor de von Willebrand en estudios clínicos, alcanzando un máximo dentro de 1-2 días de tratamiento. Debido a que el factor de von Willebrand actúa como portador del factor VIII, los niveles reducidos de antígeno del factor de von Willebrand dieron como resultado una reducción similar en los niveles de factor VIII: C. Los niveles reducidos de antígeno del factor de von Willebrand y FVIII: C fueron transitorios y volvieron a la línea base al finalizar el tratamiento.

13.3 FARMACOCINÉTICA

Se ha investigado la farmacocinética de caplacizumab en sujetos sanos después de infusiones intravenosas de dosis única y después de inyecciones subcutáneas en dosis únicas y repetidas. La farmacocinética en pacientes con TTPa se investigó con dosis únicas de inyecciones intravenosas

y subcutáneas repetidas.

La farmacocinética de caplacizumab parece no proporcional a la dosis, como se caracteriza por la disposición mediada por el objetivo farmacológico.

Absorción

Después de la administración subcutánea, caplacizumab se absorbe rápidamente y casi por completo (F estimado > 0,901) en la circulación sistémica.

En voluntarios sanos que recibieron 10 mg de caplacizumab por vía subcutánea una vez al día, se observó la concentración máxima a las 6 - 7 horas después de la dosis y se alcanzó el estado estacionario después de la primera administración, con una acumulación mínima.

Distribución

Después de la absorción, el caplacizumab se une al objetivo farmacológico y se distribuye a los órganos bien perfundidos. En pacientes con TTPa, el volumen central de distribución se estimó en 6.33 L.

Metabolismo / Eliminación

Se asume que el caplacizumab unido al objetivo se cataboliza dentro del hígado, mientras que se asume que el caplacizumab no unido se elimina por vía renal. La farmacocinética de caplacizumab depende de la expresión del factor de von Willebrand en el objetivo farmacológico. Los niveles más altos de antígeno del factor de von Willebrand, como en pacientes con TTPa, aumentan la fracción del complejo fármaco-objetivo retenido en la circulación. El $t_{1/2}$ de caplacizumab depende, por lo tanto, de la concentración y del objetivo farmacológico.

Anticuerpos antidrogas:

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de caplacizumab en pacientes con anticuerpos antidrogas preexistentes o emergentes del tratamiento.

Poblaciones especiales

La farmacocinética de caplacizumab se determinó mediante un análisis farmacocinético poblacional sobre datos farmacocinéticos agrupados. Se investigaron las diferencias en las diferentes subpoblaciones. En las poblaciones estudiadas, el sexo y la edad (18 a 79 años), la raza, el grupo sanguíneo, el tratamiento concomitante (anticoagulantes, inmunosupresores, antibióticos) y la clase de anticuerpos antidrogas no afectaron la farmacocinética de caplacizumab. Si bien el peso corporal tuvo un efecto en los parámetros de disposición, no se espera que el nivel de exposición previsto produzca efectos farmacodinámicos significativamente diferentes dentro del rango estudiado de 50 a 150 kg.

No se han realizado estudios formales de los efectos de la insuficiencia renal o hepática sobre la farmacocinética de Cablivi®. Los pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl: 60 a 90 ml / min), moderada (CrCl: 30 a 60 ml / min) o grave (CrCl: 15 a 30 ml / min) se incluyeron en la población estudiada con TTPa. En el modelo PK / PD para la población, la insuficiencia renal grave se asoció con un aumento mínimo en la exposición prevista (AUCs). En ensayos clínicos de pacientes con TTPa, aquellos con falla renal severa no mostraron riesgos adicionales de eventos adversos.

14 EFICACIA CLÍNICA / ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia y seguridad de caplacizumab en adultos que experimentaron un episodio de PTTa se estableció en dos estudios clínicos, un estudio de Fase II, TITAN y un estudio de Fase III, HERCULES, en un total de 220 pacientes.

HERCULES

HERCULES fue un estudio doble ciego controlado con placebo de Fase III en el que 145 pacientes ([mediana de edad 45 años (18 a 79 años), 69% eran mujeres, 73% eran blancos]) con un episodio de PTTa fueron aleatorizados en ratio 1: 1 para recibir caplacizumab (n = 72) o placebo (n = 73), además del intercambio diario de plasma y la inmunosupresión. Las características basales de la enfermedad fueron típicas de la PTTa. Los pacientes se estratificaron según la gravedad de la afectación neurológica (puntaje de la escala de coma de Glasgow ≤ 12 o 13 a 15). Los pacientes con sepsis, infección por *E. coli* 0157, síndrome urémico hemolítico atípico, coagulación intravascular diseminada o púrpura trombocitopénica trombótica congénita no eran elegibles para el estudio.

Los pacientes recibieron una sola inyección intravenosa en bolo de 10 mg de caplacizumab o placebo antes del primer intercambio de plasma en el estudio. Esto fue seguido por inyecciones subcutáneas diarias de 10 mg de caplacizumab o placebo después de completar cada intercambio de plasma durante la duración del período de intercambio de plasma diario y durante 30 días a partir de entonces. Si al final de este período de tratamiento había evidencia de actividad persistente de la enfermedad inmunológica subyacente, como niveles de actividad ADAMTS13 suprimidos (indicativos de un riesgo inminente de recurrencia), el tratamiento podría extenderse semanalmente durante un máximo de 4 semanas, junto con la optimización de la inmunosupresión.

Los pacientes que experimentaron recurrencia durante el tratamiento farmacológico del estudio fueron cambiados a caplacizumab open-label. Fueron tratados nuevamente durante el intercambio diario de plasma y durante 30 días a partir de entonces. Si al final de este período de tratamiento hubo evidencia de enfermedad inmunológica subyacente en curso, el tratamiento con caplacizumab open-label podría extenderse semanalmente por un máximo de 4 semanas, junto con la optimización de la inmunosupresión.

Los pacientes fueron seguidos durante 1 mes después de la interrupción del tratamiento. En caso de recurrencia durante el período de seguimiento (es decir, después de que se detuviera todo el tratamiento farmacológico del estudio), no hubo reinicio del caplacizumab. La recurrencia debía tratarse de acuerdo con el estándar de atención.

La mediana de la duración del tratamiento con caplacizumab en el período doble ciego fue de 35 días. En el estudio HERCULES, los pacientes fueron tratados hasta una duración máxima de 65 días.

La eficacia de Cablivi® en pacientes con PTTa se estableció en función del tiempo transcurrido hasta la respuesta del recuento de plaquetas (recuento de plaquetas $\geq 150,000$ / μL seguido de la interrupción del intercambio plasmático diario en 5 días). El tratamiento con caplacizumab resultó en una reducción estadísticamente significativa en el tiempo de respuesta al recuento de plaquetas ($p < 0.01$). Los pacientes tratados con caplacizumab tenían 1,55 veces más probabilidades de lograr una respuesta del recuento de plaquetas en cualquier momento dado, en

comparación con los pacientes tratados con placebo.

El tratamiento con caplacizumab resultó en una reducción del 74% en el porcentaje de pacientes con muerte relacionada con PTTa, recurrencia de PTTa o al menos un evento tromboembólico importante durante el tratamiento farmacológico del estudio ($p < 0,0001$ - ver Tabla 2).

Tabla 2 • Pacientes en el estudio de fase III con muerte relacionada a PTTa, una recurrencia de PTTa, o al menos un evento tromboembólico importante emergente del tratamiento durante el período de estudio del tratamiento farmacológico (población ITT)

Número de pacientes con	Caplacizumab N=72	Placebo
	n (%)*	n (%)
Muerte relacionada a PTT	0	3 (4.1)
Recurrencia de PTT (exacerbación)	3 (4.2)	28 (38.4)
Al menos un evento tromboembólico mayor emergente del tratamiento	6 (8.5)	6 (8.2)
Total	9 (12.7)	36 (49.3)

N = número de pacientes dentro de la población de interés (por grupo de tratamiento); n = número de pacientes con eventos; PTT = púrpura trombocitopénica trombótica; ITT = intención de tratar; * basado en 71 pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio.

La proporción de pacientes con una recurrencia de PTT en el período de estudio general (es decir, el período de tratamiento farmacológico más el seguimiento de 28 días después de la interrupción del tratamiento farmacológico) fue 67% menor en el grupo de caplacizumab (12,7%) en comparación con el grupo placebo (38,4%) ($p < 0,001$). En los 6 pacientes en el grupo de caplacizumab que experimentaron una recurrencia de PTT durante el período de seguimiento (es decir, una recaída), los niveles de actividad de ADAMTS13 fueron $< 10\%$ al final del tratamiento farmacológico del estudio, lo que indica que la enfermedad inmunológica subyacente todavía estaba activa en el momento en que se detuvo caplacizumab.

Ningún paciente tratado con caplacizumab tenía enfermedad refractaria (definida como la ausencia de duplicación del recuento de plaquetas después de 4 días de tratamiento estándar y LDH elevada), en comparación con tres pacientes (4,2%) tratados con placebo.

Se observó una tendencia a una normalización más rápida de los marcadores de daño orgánico de lactato deshidrogenasa, troponina I cardíaca y creatinina sérica en pacientes tratados con caplacizumab.

El tratamiento con caplacizumab redujo el número medio de días de recambio plasmático, el volumen de plasma utilizado, la duración media de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos y la duración media de la hospitalización durante el período de tratamiento farmacológico del estudio (ver Tabla 3).

Tabla 3 • Número de días de recambio plasmático, volumen total de recambio plasmático, número de días en cuidados intensivos y número de días en el hospital durante el período de tratamiento farmacológico del estudio general en el estudio de fase III (población ITT)

	Caplacizumab N=72	Placebo N=73
	Media* (SE)*	Media (SE)
Número de días de intercambio de plasma.	5.8 (0.51)	9.4 (0.81)
Volumen total de intercambio plasmático	21.3 (1.62)	35.9 (4.17)
Número de días en la unidad de cuidados intensivos.	3.4 (0.4) (n=28)	9.7 (2.1) (n=27)
Número de días en el hospital	9.9 (0.7)	14.4 (1.2)

N = número de pacientes dentro de la población de interés (por grupo de tratamiento); SE: error estándar; ITT = intención de tratar; * basado en 71 pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio; n = número de pacientes ingresados en la UCI

Estudio de Fase II - TITAN

El estudio TITAN es un estudio multicéntrico, aleatorizado, solo-ciego, controlado con placebo que enroló a 75 pacientes; la edad promedio fue de 42 (rango: 19 a 72) años, 58% eran mujeres, 89% eran blancas. Los pacientes fueron asignados al azar entre el intercambio de plasma más Cablivi® (n = 36) o intercambio de plasma más placebo (n = 39). Los pacientes en ambos grupos de tratamiento recibieron terapia inmunosupresora. El tratamiento con Cablivi® resultó en una reducción estadísticamente significativa en el tiempo de respuesta al recuento de plaquetas (p = 0.005), el criterio de valoración principal de eficacia del estudio.

Los datos integrados de los períodos cegados de HERCULES y TITAN mostraron que, en comparación con el placebo, el tratamiento con Cablivi® resultó en una reducción del 73% en el porcentaje de pacientes con Muerte relacionada con PTT, una recurrencia de PTT, o al menos un evento tromboembólico importante emergente del tratamiento durante el período de tratamiento cegado (p <0,0001). En particular, no ocurrieron muertes relacionadas con PTT durante el tratamiento con Cablivi® en comparación con 4/112 con placebo (p <0.05). Además, los datos integrados de los dos estudios mostraron que ninguno de los pacientes tratados con Cablivi® desarrolló enfermedad refractaria (es decir, ausencia de recuento de plaquetas duplicado después de 4 días de tratamiento estándar y LDH elevada) en comparación con siete pacientes (6%; 7 / 112) tratados con placebo durante el período ciego (p <0,01).

15 DATA DE SEGURIDAD PRECLÍNICA

15.1 TOXICIDAD A DOSIS REPETIDA

Se han realizado estudios de toxicología en cobayos y monos cynomolgus con dosis que producen exposiciones respectivas de 50 y 24 veces la exposición esperada (AUC) de la dosis humana diaria de 10 mg; estudios farmacológicos de seguridad se realizaron como parte de los estudios de dosis repetidas.

15.2 CARCINOGENICIDAD Y MUTAGENICIDAD

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico de caplacizumab, ya que tales pruebas no son relevantes para los productos biológicos. Según una evaluación de riesgo de carcinogenicidad, no se consideraron necesarios estudios específicos.

15.3 TOXICIDAD REPRODUCTIVA Y DE DESARROLLO

Estudios de desarrollo embriofetal

Se llevaron a cabo dos estudios en cobayas preñadas sin signos de toxicidad en madres o fetos.

En un estudio de desarrollo embriofetal, las cobayas embarazadas recibieron caplacizumab por vía intramuscular en dosis de hasta 20 mg / kg / día desde el 6° hasta el 41° día de gestación. No se observaron signos de toxicidad materna sistémica y no se observó influencia relacionada con el tratamiento sobre el peso corporal, el aumento de peso corporal, el cambio de peso neto a partir del día 6 en adelante o el consumo de alimentos y agua. No se observó influencia relacionada con el tratamiento en el número de cuerpos lúteos, sitios de implantación, resorciones, distribución sexual, peso fetal y placentario, número de fetos vivos al nacer o los valores calculados para la pérdida previa y posterior a la implantación en comparación con el control.

Un estudio toxicocinético en cobayas embarazadas evaluó la exposición de caplacizumab en las madres y los fetos. El caplacizumab se administró una vez al día a cobayas hembras a dosis de hasta 40 mg / kg / día (correspondiente a una exposición al fármaco de 30 veces mayor que la observada en humanos después de una dosis de 10 mg / día) mediante inyección intramuscular desde el 6° hasta el 41° día o 61° día de gestación. Los resultados indicaron exposición al caplacizumab en madres y, en menor medida, en fetos, sin efectos reportados sobre el desarrollo fetal. La exposición fetal al caplacizumab en primates y humanos sigue siendo incierta, ya que no se cree que las proteínas que carecen de una porción Fc atraviesen libremente la barrera placentaria.

Fertilidad

No se han realizado estudios dedicados en animales que evalúen los efectos de caplacizumab sobre la fertilidad masculina y femenina. En estudios de toxicidad a dosis repetidas en monos cynomolgus, no se observó impacto de caplacizumab en los parámetros de fertilidad en animales machos (tamaño testicular, función espermática, análisis histopatológico de testículos y epidídimo) y hembras (análisis histopatológico de órganos reproductivos, citología vaginal periódica).

16 INCOMPATIBILIDADES Y COMPATIBILIDADES

En ausencia de estudios de compatibilidad, Cablivi® no debe mezclarse con otros medicamentos. Para la administración intravenosa, si se usa una línea IV, la línea se puede purgar con una inyección de cloruro de sodio al 9%, o Inyección de glucosa al 5% (p / v).

17 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y VIDA ÚTIL

Vida Útil

Vial sin abrir: 4 años a temperatura entre 2 ° C - 8 ° C.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 4 horas a 2 ° C - 8 ° C.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe usarse de inmediato.

Almacenamiento

Conservar en refrigeración entre 2°C y 8°C. No congelar. Conservar en el empaque original para protegerlo de la luz.

Antes de ser abierto el empaque original, Cablivi puede ser almacenado por un único periodo a temperatura no mayor a 25°C hasta por 2 meses, pero no después de la fecha de vencimiento.

Cablivi no se debe volver a almacenar refrigerado después de haberse conservado a temperaturas de 25°C. No exponer nunca a temperaturas superiores a 30°C.

Para las condiciones de almacenamiento del medicamento reconstituido, ver la estabilidad en uso

18 PREPARACIÓN Y MANIPULACIÓN

Por favor referirse a las Instrucciones de Uso.

19 INFORMACIÓN IMPORTANTE PARA PRESCRIPTORES

Indique al paciente que lea la etiqueta y el inserto y, si el paciente debe autoinyectarse, las Instrucciones de uso.

Riesgos de Sangrado

- Informe al paciente que los moretones y el sangrado pueden ocurrir con mayor facilidad, que pueden sangrar la nariz y las encías, y que puede tomar más tiempo de lo normal detener el sangrado [consulte Advertencias y precauciones]. En caso de sangrado o moretones inusuales o excesivos, aconseje al paciente que se comunique con su médico de inmediato.
- Si el paciente está usando anticoagulantes orales o dosis altas de heparina, aconseje al paciente que vigile los signos y síntomas de sangrado. Si se presentan síntomas de sangrado, aconseje al paciente que se comunique con su médico de inmediato [consulte la Sección 5].
- Si el paciente va a someterse a una cirugía, un procedimiento dental invasivo u otros procedimientos invasivos, aconseje que informe al médico / cirujano / dentista que está tomando

Cablivi®.

Instrucciones sobre la técnica de inyección subcutánea y el manejo del producto.

- Si un paciente o cuidador debe administrar Cablivi®, debe instruirlo en la técnica de inyección y evaluar su capacidad para inyectarse por vía subcutánea para garantizar la administración adecuada de Cablivi® y la idoneidad para el uso en el hogar. Indíquele que lea detenidamente el Inserto que se incluye en el kit. Indíquele que no use Cablivi® si la solución reconstituida está turbia o contiene partículas o grumos [consulte las Instrucciones de uso].
- Aconseje al paciente o cuidador que siga las recomendaciones con respecto a la eliminación adecuada de objetos punzantes provistos en las Instrucciones de uso.

20 TEXTO DEL INSERTO PARA PACIENTES

¿Para qué se utiliza Cablivi®?

Cablivi® contiene el principio activo caplacizumab. Se utiliza para tratar un episodio de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida en adultos. Este es un trastorno de coagulación sanguínea poco frecuente en el que se forman coágulos en pequeños vasos sanguíneos. Estos coágulos pueden bloquear los vasos sanguíneos y dañar el cerebro, el corazón, los riñones u otros órganos.

Cablivi® previene la formación de estos coágulos sanguíneos al evitar que las plaquetas en la sangre se agrupen. Al hacerlo, Cablivi® reduce las posibilidades de otro episodio de PTTa poco después del primero.

No lo use si es alérgico al caplacizumab o cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

Hable con su médico o farmacéutico si usted:

- Sangra en exceso durante el tratamiento. Su médico puede pedirle que suspenda el tratamiento. El médico le informará cuándo puede comenzar su tratamiento nuevamente.
- está usando anticoagulantes (anticoagulantes) como antagonistas de la vitamina K, rivaroxabán, apixabán (que tratan los coágulos sanguíneos). Su médico decidirá cómo debe ser tratado.
- está usando medicamentos antiplaquetarios como la aspirina o la heparina de bajo peso molecular (que previenen los coágulos sanguíneos). Su médico decidirá cómo debe ser tratado.
- tiene un trastorno hemorrágico como la hemofilia. Su médico decidirá cómo debe ser tratado.
- han reducido severamente la función hepática. Su médico decidirá cómo debe ser tratado.
- va a tener una cirugía, tratamiento dental u otros procedimientos que requieran incisiones. Su médico decidirá si se puede posponer o si debe suspender Cablivi® antes de su cirugía o tratamiento dental.

Otros medicamentos y productos:

Informe a su médico o farmacéutico si está usando, ha usado recientemente o podría usar cualquier otro medicamento.

Informe también a su médico si está usando un medicamento anticoagulante (anticoagulante) como antagonistas de la vitamina K, rivaroxabán o apixabán que tratan los coágulos sanguíneos o agentes antiplaquetarios, como la aspirina, o heparina de bajo peso molecular que previene los coágulos sanguíneos.

Embarazo y lactancia.

No se recomienda el uso de Cablivi® durante el embarazo. Si está embarazada o planea quedar embarazada, hable con su médico acerca del uso de Cablivi®. No se recomienda el uso de Cablivi® durante la lactancia. Si está amamantando o planea amamantar, hable con su médico sobre el uso de Cablivi®.

Niños y adolescentes

Cablivi® no se recomienda para niños menores de 18 años.

Precauciones al conducir y utilizar maquinaria

No se espera que Cablivi® influya en la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Cómo usar Cablivi®

Siempre use este medicamento exactamente como le haya indicado su médico o farmacéutico. Consulte con su médico o farmacéutico si no está seguro.

- El tratamiento recomendado es

Primera dosis

- 1 vial inyectado en una vena por un profesional sanitario
- el medicamento se administrará antes de comenzar el intercambio de plasma

Dosis posteriores:

- 1 vial una vez al día como inyección subcutánea (debajo de la piel del abdomen)
- la inyección subcutánea se administrará después de cada intercambio plasmático diario
- después de que finalice el intercambio diario de plasma, su tratamiento con Cablivi® continuará durante al menos 30 días con la inyección de 1 vial una vez al día.
- su médico puede pedirle que continúe el tratamiento diario hasta que se resuelvan los signos subyacentes de su enfermedad

La primera inyección de Cablivi® intravenosos debe ser administrada por un profesional de la salud. Su médico puede decidir que usted o su médico puedan inyectar Cablivi®. En este caso, su médico o proveedor de atención médica lo capacitará a usted o a su médico sobre cómo usar Cablivi®. No intente inyectar Cablivi® hasta que un profesional de la salud le haya enseñado cómo hacerlo. Nunca use el kit para otra inyección. Siga las instrucciones de uso.

Efectos secundarios

Como todos los medicamentos, este medicamento puede causar efectos secundarios, aunque no todos los padecen.

Comuníquese con su médico de inmediato si experimenta sangrado prolongado o excesivo. Su médico puede decidir mantenerlo bajo observación más cercana o cambiar su tratamiento.

Los efectos secundarios en un estudio clínico se informaron con las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes, pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas.

- sangrado de las encías
- fiebre
- cansancio
- dolor de cabeza
- hemorragias nasales
- urticarial
-

Frecuentes, pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- moretones en el abdomen
- sangrado rectal
- reacciones en el lugar de la inyección: picazón y sangrado
- dolor muscular
- sangre en la orina
- sangrado excesivo durante los períodos
- sangrado vaginal
- falta de aliento.

Cómo almacenar Cablivi®

Mantenga este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No use este medicamento después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.

Conservar en refrigeración entre 2°C y 8°C. No congelar. Conservar en el empaque original para protegerlo de la luz.

Antes de ser abierto el empaque original, Cablivi puede ser almacenado por un único periodo a temperatura no mayor a 25°C hasta por 2 meses, pero no después de la fecha de vencimiento. Cablivi no se debe volver a almacenar refrigerado después de haberse conservado a temperaturas de 25°C. No exponer nunca a temperaturas superiores a 30°C.

No utilice Cablivi® si observa partículas o decoloración antes de la administración.

Ingredientes/Composición

- vial de polvo
 - El principio activo es caplacizumab. Cada vial contiene 10 mg de caplacizumab.
 - Los demás componentes son sacarosa, ácido cítrico anhidro, citrato trisódico dihidrato y polisorbato 80.
 - la jeringa precargada contiene 1 ml de agua para preparaciones inyectables.
-