

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cablivi 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 10 mg Caplacizumab*.

Jede Fertigspritze mit Lösungsmittel enthält 1 ml Wasser für Injektionszwecke.

* Caplacizumab ist ein humanisierter, bivalenter Nanobody, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in *Escherichia coli* hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Weißes, lyophilisiertes Pulver.

Das Lösungsmittel ist eine klare, farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cablivi wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (*acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*, aTTP) leiden, in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Cablivi sollte durch Ärzte, die im Management von Patienten mit thrombotischen Mikroangiopathien erfahren sind, begonnen und überwacht werden.

Dosierung

Erstdosis

Intravenöse Injektion von 10 mg Caplacizumab vor der Plasmapherese.

Folgedosen

Tägliche subkutane Gabe von 10 mg Caplacizumab nach Abschluss einer jeden Plasmapherese für die Dauer der täglichen Plasmapheresebehandlung, danach tägliche subkutane Injektion von 10 mg Caplacizumab über 30 Tage nach Beendigung der täglichen Plasmapheresebehandlung.

Wenn am Ende dieses Zeitraums Anzeichen einer noch vorhandenen immunologischen Erkrankung vorliegen, wird empfohlen, das Immunsuppressionsregime zu optimieren und die tägliche subkutane Gabe von 10 mg Caplacizumab fortzusetzen, bis die Anzeichen der immunologischen Grunderkrankung abgeklungen sind (z. B. dauerhafte Normalisierung des ADAMTS13-Aktivitätsniveaus).

Im klinischen Entwicklungsprogramm wurde Caplacizumab an bis zu 71 aufeinanderfolgenden Tagen täglich verabreicht. Es liegen Daten zu einer Wiederaufnahme der Caplacizumab-Therapie vor (siehe Abschnitt 5.1).

Vergessene Dosis

Wenn eine Dosis von Cablivi vergessen wurde, kann diese innerhalb von 12 Stunden nachgeholt werden. Wenn mehr als 12 Stunden seit der Verabreichung der letzten Dosis vergangen sind, sollte die vergessene Dosis NICHT verabreicht und die nächste Dosis gemäß dem üblichen Dosierungsschema verabreicht werden.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Siehe Abschnitt 4.4 bezüglich besonderer Erwägungen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung.

Ältere Patienten

Obgleich die Erfahrungen mit der Anwendung von Caplacizumab bei älteren Patienten begrenzt sind, gibt es keine Hinweise darauf, dass bei älteren Patienten eine Dosisanpassung oder besondere Vorsichtsmaßnahmen notwendig sind (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Caplacizumab bei Kindern und Jugendlichen wurde in klinischen Studien nicht untersucht. Die Dosierung von Cablivi bei Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg entspricht der für Erwachsene (siehe Abschnitt 5.2). Empfehlungen zur Dosierung von Cablivi bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von unter 40 kg können nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Die erste Dosis Cablivi ist als intravenöse Injektion zu verabreichen. Die Folgedosen sind mittels subkutaner Injektion in das Abdomen zu verabreichen.

Injektionen im Bereich um den Nabel herum sind zu vermeiden, und aufeinanderfolgende Injektionen sollten nicht in denselben abdominalen Quadranten verabreicht werden.

Nach entsprechender Unterweisung in die subkutane Injektionstechnik darf das Arzneimittel von den Patienten oder einer Pflegekraft injiziert werden.

Hinweise zur Rekonstitution von Cablivi vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Blutungen

Cablivi erhöht das Risiko für Blutungen. Fälle von schweren Blutungen, darunter lebensbedrohliche Blutungen und solche mit tödlichem Ausgang, wurden bei Patienten berichtet, die Caplacizumab erhalten haben. Dies war insbesondere bei Patienten der Fall, die gleichzeitig Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulanzen anwendeten. Caplacizumab soll mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Grunderkrankungen, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen können.

Im Falle einer klinisch relevanten Blutung sollte die Behandlung mit Cablivi unterbrochen werden. Gegebenenfalls kann die Anwendung eines von-Willebrand-Faktor-Konzentrats zur Korrektur der Hämostase erwogen werden. Cablivi sollte nur auf Anraten eines Arztes mit Erfahrung im Management von thrombotischen Mikroangiopathien erneut angewendet werden. Bei einer erneuten Anwendung von Cablivi hat eine engmaschige Überwachung auf Anzeichen von Blutungen zu erfolgen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von oralen Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmern, Thrombolytika oder Heparin

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Cablivi und Arzneimitteln, welche die Hämostase und Koagulation beeinflussen, ist das Risiko für Blutungen erhöht. Eine Einleitung oder Fortsetzung einer Behandlung mit oralen Antikoagulanzen (z. B. Vitamin-K-Antagonisten oder direkte orale Antikoagulanzen [DOAK] wie Thrombin-Inhibitoren oder Faktor-Xa-Inhibitoren), Thrombozytenaggregationshemmern, Thrombolytika wie Urokinase und gewebespezifischem Plasminogen-Aktivator (t-PA) (z. B. Alteplase) oder Heparin erfordert eine sorgfältige Abwägung und engmaschige klinische Überwachung.

Bei Patienten mit Koagulopathien

Aufgrund eines potenziell erhöhten Blutungsrisikos muss die Anwendung von Cablivi bei Patienten mit zugrundeliegenden Koagulopathien (z. B. Hämophilie, sonstige Gerinnungsfaktormängel) mit einer engmaschigen klinischen Überwachung einhergehen.

Bei Patienten, die sich einem operativen Eingriff unterziehen

Wenn bei einem Patienten ein elektiver operativer Eingriff, ein invasiver zahnmedizinischer Eingriff oder andere invasive Eingriffe anstehen, muss der Patient darauf hingewiesen werden, den Arzt oder Zahnarzt darüber zu informieren, dass er Caplacizumab anwendet, und es empfohlen wird, die Behandlung mindestens 7 Tage vor dem geplanten Eingriff abzubrechen. Der Patient muss zudem den Arzt, der die Behandlung mit Caplacizumab überwacht, über den geplanten Eingriff informieren. Sobald das Risiko einer operativen Blutung abgeklungen ist und die Behandlung mit Caplacizumab wiederaufgenommen wurde, soll der Patient engmaschig auf Anzeichen von Blutungen überwacht werden.

Wenn eine Notoperation erforderlich ist, wird die Anwendung eines von-Willebrand-Faktor-Konzentrats zur Korrektur der Hämostase empfohlen.

Schwere Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schweren akuten oder chronischen Leberfunktionsstörungen wurde keine formale Studie zu Caplacizumab durchgeführt, und es sind keine Daten zur Anwendung von Caplacizumab bei diesen Populationen vorhanden. Die Anwendung von Cablivi bei dieser Population erfordert eine Nutzen-Risiko-Abwägung und engmaschige klinische Überwachung.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosiereinheit, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Caplacizumab und oralen Antikoagulanzen (z. B. Vitamin-K-Antagonisten oder direkte orale Antikoagulanzen [DOAC], wie Thrombin-Inhibitoren oder Faktor-Xa-Inhibitoren), Thrombozytenaggregationshemmern, Thrombolytika wie Urokinase und tPA (z. B. Alteplase) oder Heparin durchgeführt (siehe Abschnitt 4.4, *Bei gleichzeitiger Anwendung von oralen Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmern, Thrombolytika oder Heparin*).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Caplacizumab bei Schwangeren vor. Studien an Meerschweinchen zeigten keine Wirkung von Caplacizumab auf die Muttertiere oder Feten (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Cablivi während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Caplacizumab bei Stillenden vor. Es ist nicht bekannt, ob Caplacizumab in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung verzichtet werden soll/die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Die Auswirkungen von Caplacizumab auf die Fertilität beim Menschen sind nicht bekannt. In toxikologischen tierexperimentellen Studien wurde keine Auswirkung von Caplacizumab auf männliche und weibliche Fertilitätsparameter beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cablivi hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen in den klinischen Studien TITAN und HERCULES waren Epistaxis, Kopfschmerzen und Zahnfleischblutungen. Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung war Epistaxis.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die aufgelisteten Nebenwirkungen werden nach Systemorganklassen gemäß MedDRA und Häufigkeitskategorien dargestellt, die wie folgt definiert sind: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Blutungen

In klinischen Studien traten Blutungsereignisse in unterschiedlichen Körpersystemen auf, und zwar unabhängig von der Behandlungsdauer. Nach der Markteinführung wurden Fälle schwerer Blutungen, darunter lebensbedrohliche Blutungen und solche mit tödlichem Ausgang, bei Patienten berichtet, die Caplacizumab erhalten haben. Dies war insbesondere bei Patienten der Fall, die gleichzeitig Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulanzen anwendeten. Im Falle einer klinisch relevanten Blutung sind die in den Abschnitten 4.4

und 4.9 beschriebenen Maßnahmen zu erwägen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
D-63225 Langen
Tel: +49 (0) 6103 77 0
Fax: +49 (0) 6103 77 1234
Website: <http://www.pei.de>

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
A-1200 Wien
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at>

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung besteht aufgrund der pharmakologischen Wirkung von Caplacizumab die Möglichkeit eines erhöhten Blutungsrisikos. Es wird eine engma-

Tabelle 1. Auflistung der Nebenwirkungen aus den Studien TITAN und HERCULES

MedDRA Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Hirnfunktionsstörung
Augenerkrankungen		Augenblutung*
Gefäßerkrankungen		Hämatom*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis*	Dyspnoe, Hämoptoe*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Zahnfleischbluten*	Hämatoemesis*, Hämatochezie*, Meläna*, Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich*, Hämorrhoidalblutung*, Rektalblutung*, Bauchdeckenhämatom*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Urtikaria	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Menorrhagie*, vaginale Blutung*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Ermüdung	Blutung an der Injektionsstelle*, Jucken an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Subarachnoidalblutung*

* Blutungsereignisse: siehe oben „Blutungen“

schige Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Blutung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sonstige Antithrombotika, ATC-Code: B01AX07.

Wirkmechanismus

Caplacizumab ist ein humanisierter, bivalenter Nanobody, der aus zwei identischen humanisierten Bausteinen (PMP12A2hum1) besteht, die gentechnisch durch einen 3-Alanin-Linker verbunden sind. Es zielt auf die A1-Domäne des von-Willebrand-Faktors ab und hemmt die Wechselwirkung zwischen dem von-Willebrand-Faktor und den Thrombozyten. Somit verhindert Caplacizumab die durch den ultralangen von-Willebrand-Faktor vermittelte Thrombozytenadhäsion, die für eine erworbene TTP charakteristisch ist. Es beeinflusst auch die Verfügbarkeit des von-Willebrand-Faktors, was zu einer vorübergehenden Reduktion der Antigen-Gesamtspiegel des von-Willebrand-Faktors und zur gleichzeitigen Reduktion der Faktor-VIII:C-Spiegel während der Behandlung führt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Zielhemmung

Die pharmakologische Wirkung von Caplacizumab auf die Zielhemmung wurde anhand von zwei Biomarkern für die von-Willebrand-Faktor-Aktivität beurteilt, und zwar ristocetininduzierte Thrombozytenaggregation (*ristocetin-induced platelet aggregation*, RIPA) und Ristocetin-Kofaktor (*ristocetin cofactor*, RICO). Die vollständige Hemmung der durch den von-Willebrand-Faktor vermittelten Thrombozytenaggregation durch Caplacizumab zeigt sich dadurch, dass die Spiegel von RIPA bzw. RICO auf unter 10 % bzw. 20 % absinken. Alle klinischen Studien mit Caplacizumab zeigten rasche Reduktionen der Spiegel von RIPA und/oder RICO nach Behandlungsbeginn, wobei die Spiegel innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen wieder die Ausgangswerte erreichten. Die subkutane Dosis von 10 mg bei Patienten mit erworbener TTP führte zur vollständigen Hemmung der durch den von-Willebrand-Faktor vermittelten Thrombozytenaggregation, was sich durch RICO-Spiegel von < 20 % während des gesamten Behandlungszeitraums zeigte.

Zielverteilung

Die pharmakologische Wirkung von Caplacizumab auf die Zielverteilung wurde anhand des von-Willebrand-Faktor-Antigens und der Faktor-VIII-Gerinnungsaktivität (Faktor VIII:C) als Biomarker gemessen. Bei wiederholter Gabe von Caplacizumab wurde in klinischen Studien eine 30–50%ige Reduktion der von-Willebrand-Faktor-Antigenpiegel beobachtet, wobei in den ersten 1–2 Tagen der Behandlung ein Maximalwert erreicht wurde. Da der von-Willebrand-Faktor als ein Träger für den Faktor VIII fungiert, führten reduzierte von-Willebrand-Faktor-Antigenpiegel zu einer ähnlichen Reduktion der Faktor-VIII:C-Spiegel. Die reduzierten von-Willebrand-Faktor-Antigen- und FVIII:C-Spiegel waren vorüberge-

hend und erreichten nach Absetzen der Behandlung wieder die Ausgangswerte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab bei Erwachsenen, die an einer Episode von erworbener TPP leiden, wurden in drei randomisierten, kontrollierten Studien nachgewiesen: die Phase-III-Studie ALX0681-C301 „HERCULES“, die Phase-III-Studie ALX0681-C302 „Post-HERCULES“ und die Phase-II-Studie ALX-0681-2.1/10 „TITAN“.

Wirksamkeit

Studie ALX0681-C301 (HERCULES)

In dieser doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden Patienten mit einer Episode von erworbener TTP im Verhältnis von 1 : 1 randomisiert und erhielten entweder Caplacizumab oder Placebo als Zusatz zur täglichen Plasmapherese und Immunsuppression. Die Patienten erhielten eine einzelne intravenöse Bolusinjektion von 10 mg Caplacizumab oder Placebo vor der ersten Plasmapherese im Rahmen der Studie. Danach folgten tägliche subkutane Injektionen von 10 mg Caplacizumab oder Placebo nach Abschluss einer jeden Plasmapherese für die Dauer der täglichen Plasmaphereseperiode und 30 Tage darüber hinaus. Wenn am Ende dieser Behandlungsperiode Hinweise auf eine fortbestehende Aktivität der Grunderkrankung vorlagen (indikativ für ein unmittelbares Rezidivrisiko), konnte die Behandlung zusätzlich zu einer Optimierung der Immunsuppression wöchentlich bis zu maximal 4 Wochen verlängert werden. Wenn es unter Behandlung mit dem Prüfpräparat zu einem Rezidiv kam, wurden die Patienten auf Open-label-Caplacizumab umgestellt. Sie wurden dann erneut für die Dauer der täglichen Plasmapherese und 30 Tage darüber hinaus behandelt. Wenn am Ende dieser Behandlungsperiode Hinweise auf eine fortbestehende Grunderkrankung vorlagen, konnte die Open-label-Behandlung mit Caplacizumab zusätzlich zu einer Optimierung der Immunsuppression wöchentlich bis zu maximal 4 Wochen verlängert werden. Die Patienten wurden nach Absetzen der Behandlung 1 Monat lang nachbeobachtet. Im Falle eines Rezidivs während der Nachbeobachtungsperiode (d. h. nach Beendigung jeglicher Behandlung mit dem Prüfpräparat) erfolgte keine Wiederaufnahme der Behandlung mit dem Prüfpräparat, und das Rezidiv musste gemäß dem Versorgungsstandard behandelt werden.

In dieser Studie wurden 145 Patienten, die an einer Episode von erworbener TTP litten, randomisiert (72 zu Caplacizumab und 73 zu Placebo). Die Patienten waren im Alter von 18 bis 79 Jahren, wobei der Durchschnitt bei 46 Jahren lag. Die Hälfte der Patienten litt an der ersten Episode einer erworbenen TTP. Die Krankheitsmerkmale zur Baseline waren typisch für eine erworbene TTP.

Die mediane Behandlungsdauer mit Caplacizumab in dem doppelblinden Abschnitt betrug 35 Tage.

Die Behandlung mit Caplacizumab führte zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Zeit bis zum Ansprechen der Thrombo-

zytenzahl ($p < 0,01$). Patienten, die mit Caplacizumab behandelt wurden, hatten im Vergleich zu Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, zu jedem Zeitpunkt eine 1,55-fach höhere Wahrscheinlichkeit, ein Ansprechen der Thrombozytenzahl zu erreichen.

Die Behandlung mit Caplacizumab führte zu einer 74%igen Reduktion im zusammengesetzten Endpunkt des Anteils der Patienten mit aTTP-bedingtem Tod (0/72, Placebo 3/73), aTTP-Exazerbation (3/72, Placebo 28/73) oder mindestens einem schwerwiegenden thromboembolischen Ereignis (6/72, Placebo 6/73) ($p < 0,0001$). Während der Behandlungsphase mit dem Prüfpräparat gab es keine Todesfälle in der Caplacizumab-Gruppe und 3 Todesfälle in der Placebo-Gruppe.

Der Anteil der Patienten mit einem aTTP-Rezidiv (Exazerbation oder Rückfall) im gesamten Studienzeitraum (einschließlich der 28-tägigen Nachbeobachtung nach Absetzen der Behandlung mit dem Prüfpräparat) war in der Caplacizumab-Gruppe (9/72, Rückfall: 6/72) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (28/73, Rückfall: 0/73) um 67 % geringer ($p < 0,001$).

Gegenüber drei mit Placebo behandelten Patienten (3/73) war keiner der mit Caplacizumab behandelten Patienten (0/72) gegenüber der Behandlung refraktär (definiert als fehlende Verdopplung der Thrombozytenzahl nach 4-tägiger Standardbehandlung sowie erhöhtes LDH).

Die Behandlung mit Caplacizumab reduzierte die mittlere Anzahl der Tage mit Plasmapherese, das angewendete Plasmavolumen, die mittlere Dauer von Aufenthalt auf der Intensivstation und die mittlere Dauer von Krankenhausaufenthalt während des Behandlungszeitraums mit dem Prüfpräparat.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 4.

Studie ALX0681-C302 (Post-HERCULES)

Die Post-HERCULES-Studie war eine 36-monatige Phase-III-Anschlussstudie der HERCULES Studie (Hauptstudie) zur Beurteilung der Langzeitergebnisse sowie der Sicherheit und Wirksamkeit der wiederholten Anwendung von Caplacizumab bei Patienten mit Rezidiv einer erworbenen TTP. Insgesamt gingen 104 von 108 Patienten, die die Hauptstudie abschlossen (darunter 75 Patienten, die Caplacizumab in HERCULES erhalten hatten, von denen 49 keine aTTP-Rezidive vor der Aufnahme in Post-HERCULES hatten, und 29 Patienten, die nur gemäß dem Versorgungsstandard in HERCULES behandelt wurden), in die Post-HERCULES-Studie ein, in der die Patienten zweimal jährlich untersucht wurden. Neben dem Versorgungsstandard konnten die Patienten zur Behandlung einer rezidivierenden erworbenen TTP unverblindet Caplacizumab erhalten.

Bei insgesamt 19 Patienten trat mindestens ein Rezidiv einer erworbenen TTP auf und bei sechs Patienten kam es zu einem zweiten Rezidiv. Bei Patienten, die wegen eines Rezidivs mit Caplacizumab behandelt wurden, waren alle erworbenen TTP-Epi-

Tabelle 2. Zusammenfassung der Anzahl der Tage mit Plasmapherese, insgesamt angewendetes Plasmavolumen, Anzahl der Tage von Krankenhausaufenthalten, Anzahl der Tage auf der Intensivstation der Intention-to-treat-Population

		Placebo	Caplacizumab
Anzahl der Tage mit Plasmapherese (Tage)	N Mittelwert (SE)	73 9,4 (0,81)	71 5,8 (0,51)
Insgesamt angewendetes Plasmavolumen (Liter)	N Mittelwert (SE)	73 35,93 (4,17)	71 21,33 (1,62)
Dauer von Krankenhausaufenthalten (Tage)	N Mittelwert (SE)	73 14,4 (1,22)	71 9,9 (0,70)
Anzahl der Tage auf der Intensivstation	N Mittelwert (SE)	27 9,7 (2,12)	28 3,4 (0,40)

N: Anzahl der untersuchten Patienten; SE: Standardfehler

soden ab dem ersten Rezidiv abgeklungen oder klangen am Ende der Studie ab.

Das Gesamtsicherheitsprofil einer wiederholten Behandlung mit Caplacizumab stimmte mit dem in anderen klinischen Studien zur erworbenen TTP beobachteten Profil überein.

Immunogenität

In klinischen Studien entwickelten bis zu 11 % der Patienten behandlungsbedingte Anti-Drug-Antikörper (ADA). Es wurde keine Auswirkung auf die klinische Wirksamkeit beobachtet und es zeigten sich keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit diesen ADA-Reaktionen.

Kinder und Jugendliche

Siehe Abschnitt 4.2 bezüglich Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen sowie Abschnitt 5.2 bezüglich Ergebnissen aus Modellierungs- und Simulationsstudien bei Kindern und Jugendlichen. Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen liegen keine klinischen Daten vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Caplacizumab wurde bei gesunden Studienteilnehmern nach einmaligen intravenösen Infusionen sowie nach einmaligen und wiederholten subkutanen Injektionen untersucht. Die Pharmakokinetik bei Patienten mit erworbener TTP wurde nach einmaligen intravenösen und wiederholten subkutanen Injektionen untersucht.

Die Pharmakokinetik von Caplacizumab erweist sich als nicht dosisproportional, was durch die zielvermittelte Verteilung gekennzeichnet ist. Bei gesunden Freiwilligen, die einmal täglich subkutan 10 mg Caplacizumab erhielten, wurde die Maximalkonzentration 6–7 Stunden nach Dosisgabe beobachtet und der Steady State wurde bei minimaler Akkumulation nach erstmaliger Gabe erreicht.

Resorption

Nach subkutaner Gabe wird Caplacizumab schnell und fast vollständig in den systemischen Kreislauf aufgenommen (Schätzung $F > 0,901$).

Verteilung

Nach Resorption bindet Caplacizumab an das Ziel und verteilt sich auf gut durchblutete Organe. Bei Patienten mit erworbener TTP wurde das zentrale Verteilungsvolumen auf 6,33 l geschätzt.

Biotransformation/Elimination

Die Pharmakokinetik von Caplacizumab hängt von der Expression des Ziels, dem von-Willebrand-Faktor, ab. Höhere Spiegel des von-Willebrand-Faktor-Antigens, wie sie bei Patienten mit erworbener TTP vorkommen, erhöhen den Anteil des im Kreislauf gespeicherten Arzneimittel-Ziel-Komplexes. Die $t_{1/2}$ von Caplacizumab ist daher von der Konzentration und dem Zielspiegel abhängig. Zielgebundenes Caplacizumab wird vermutlich in der Leber abgebaut, wohingegen ungebundenes Caplacizumab vermutlich über die Nieren ausgeschieden wird.

Charakteristika bei spezifischen Gruppen

Die Pharmakokinetik von Caplacizumab wurde basierend auf gepoolten pharmakokinetischen Daten anhand einer pharmakokinetischen Populationsanalyse bestimmt. Das Körpergewicht wurde allometrisch in das Modell mit aufgenommen. Es wurden Unterschiede in den unterschiedlichen Subpopulationen untersucht. Bei den untersuchten Populationen hatten Geschlecht, Alter, Blutgruppe und ethnische Zugehörigkeit keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Caplacizumab.

Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Es wurden keine formalen Studien zur Auswirkung von Leber- oder Nierenfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Caplacizumab durchgeführt. In dem populationsbasierten PK-/PD-Modell hatte die Nierenfunktion (CRCL) eine statistisch signifikante Auswirkung, deren Ergebnis eine begrenzte Steigerung der vorhergesagten Exposition (AUC_{0-∞}) bei schweren Nierenfunktionsstörungen war. In den klinischen Studien an Patienten mit TTP wurde bei jenen mit Nierenfunktionsstörungen kein zusätzliches Risiko für unerwünschte Ereignisse beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Auf Grundlage von gepoolten Daten aus klinischen Studien mit Erwachsenen wurde ein pharmakokinetisches-pharmakodynamisches (PK/PD) Populationsmodell entwickelt, welches die Wechselwirkung zwischen Caplacizumab und dem von-Willebrand-Faktor-Antigen (vWF-Ag) in unterschiedlichen Erwachsenenpopulationen nach intravenöser und subkutaner Anwendung von Caplacizumab bei verschiedenen Dosierungen beschreibt. Bei Kindern im Alter zwischen 2 und unter 18 Jahren wurden anhand dieses PK/PD-Modells Simulationen durchgeführt, welche voraussagen, dass eine vergleichbare Exposition und

Suppression des vWF-Ag mit denen bei Erwachsenen erwartet werden kann, wenn die Dosierung 10 mg/Tag bei Kindern mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg und 5 mg/Tag bei Kindern mit einem Körpergewicht von < 40 kg angewendet wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Übereinstimmung mit dessen Wirkweise haben toxikologische Studien zu Caplacizumab eine erhöhte Blutungsneigung bei Meerschweinchen (häorrhagisches subkutanen Gewebe an den Injektionsstellen) und Javaneraffen (häorrhagisches subkutanen Gewebe an den Injektionsstellen, Nasenbluten, übermäßige Menstruationsblutung, Hämatome an Kontakt- oder Versuchsstellen, anhaltende Blutungen an den Injektionsstellen) gezeigt. Weiterhin wurden pharmakologisch bedingte Reduktionen des von-Willebrand-Faktor-Antigens und somit von Faktor VIII:C bei Javaneraffen und, in geringerem Ausmaß bezüglich Faktor VIII:C, bei Meerschweinchen festgestellt.

Eine Studie zur embryofetalen Entwicklung wurde an Meerschweinchen durchgeführt, wobei keine Anzeichen einer Toxizität berichtet wurden. In einer toxikokinetischen Folgestudie an trächtigen Meerschweinchen wurde die Exposition gegenüber Caplacizumab bei den Muttertieren und Feten beurteilt. Die Ergebnisse deuteten auf eine Exposition gegenüber Caplacizumab bei den Muttertieren und, in erheblich geringem Ausmaß, bei den Feten hin, wobei keine Auswirkungen auf die fetale Entwicklung berichtet wurden. Die fetale Exposition gegenüber Caplacizumab bei Primaten und Menschen ist nach wie vor unklar, da Proteine, denen ein Fc-Teil fehlt, vermutlich nicht frei die Plazentaschranke durchdringen.

Es wurden keine Studien zur Beurteilung des mutagenen Potenzials durchgeführt, da solche Tests für Biologika nicht relevant sind. Auf Grundlage der karzinogenen Risikobewertung wurden dedizierte Studien als nicht notwendig erachtet.

Dedizierte tierexperimentelle Studien zur Beurteilung der Wirkungen von Caplacizumab auf die männliche und weibliche Fertilität wurden nicht durchgeführt. Bei Toxizitätstests mit wiederholter Dosisgabe bei Javaneraffen wurden keine Auswirkungen von Caplacizumab auf Fertilitätsparameter bei männlichen (Testikelgröße, Spermienfunktion, histopathologische Analyse der Hoden und Nebenhoden) und weiblichen (histopathologische Analyse der Fortpflanzungsorgane, zyklische Vaginalzytologie) Tieren beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Pulver
- Saccharose
- Citronensäure
- Natriumcitrat (Ph. Eur.)
- Polysorbat 80

Lösungsmittel
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf Cablivi nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
5 Jahre.

Rekonstituierte Lösung
Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde über einen Zeitraum von 4 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, dass durch die Rekonstitutionsmethode eine mikrobiologische Verunreinigung ausgeschlossen werden kann. Falls nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Cablivi kann bei einer Temperatur von maximal 25 °C über einen einmaligen Zeitraum von bis zu 2 Monaten aufbewahrt werden, jedoch nicht über das Verfalldatum hinaus. Nach Lagerung bei Raumtemperatur darf Cablivi nicht wieder in den Kühlschrank zurückgelegt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver
Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Stopfen (Butylkautschuk), einer Dichtung (Aluminium) und einem Schnappdeckel (Polypropylen), die 10 mg Caplacizumab enthält.

Lösungsmittel
Fertigspritze (mit einem Stopfen aus Brombutylkautschuk verschlossene Patrone aus Typ-I-Glas) mit 1 ml Wasser für Injektionszwecke.

Packungsgröße und Inhalt

- Eine Einzelpackung enthält 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel, 1 Durchstechflaschen-Adapter, 1 Injektionsnadel (30 Gauge) und 2 Alkoholtupfer.
- Bündelpackung mit 7 Einzelpackungen.
- Eine Mehrdosenpackung enthält 7 Durchstechflaschen mit Pulver, 7 Fertigspritzen mit Lösungsmittel, 7 Durchstechflaschen-Adapter, 7 Injektionsnadeln (30 Gauge) und 14 Alkoholtupfer.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Sowohl zur intravenösen als auch zur subkutanen Verabreichung muss das in der Durchstechflasche enthaltene Pulver mithilfe des Durchstechflaschen-Adapters mit

dem gesamten Lösungsmittel in der Fertigspritze rekonstituiert werden. Das Lösungsmittel sollte langsam hinzugegeben und vorsichtig vermischt werden, um eine Schaumbildung der Lösung zu vermeiden. Die Durchstechflasche mit der verbundenen Spritze 5 Minuten lang bei Raumtemperatur stehen lassen.

Die rekonstituierte Lösung ist klar, farblos oder leicht gelblich. Sie muss visuell auf Partikel hin überprüft werden. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sich darin Partikel befinden.

Das Gesamtvolumen der rekonstituierten Lösung zurück in die Glasspritze überführen und das Gesamtvolumen in der Spritze sofort verabreichen (siehe Abschnitt 6.3).

Cablivi ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
31. August 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
17. April 2023

10. STAND DER INFORMATION

April 2023
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Deutschland
Verschreibungspflichtig.
Österreich
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

12. KONTAKTDATEN

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Postanschrift:
Postfach 80 08 60
D-65908 Frankfurt am Main
Telefon: 0800 04 36 996
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Turm A, 29. OG
Wienerbergstraße 11
A-1100 Wien
Telefon: +43 1 80 185-0

13. WEITERE INFORMATIONEN

Im Rahmen des Risk-Management-Plans stehen für dieses Arzneimittel behördlich genehmigte Schulungsmaterialien zur Risikominimierung zur Verfügung. Diese können beim örtlichen Vertreter (siehe Abschnitt 12) angefordert oder von der jeweiligen Firmen-Webseite heruntergeladen werden:

Deutschland
<https://mein.sanofi.de/produkte/cablivi>

Österreich
url.sanofi.at/rmp

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH
Fachinfo-Service
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt