

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Praxbind 2,5 g/50 ml roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań / do infuzji zawiera 50 mg idarucyzumabu.

Każda fiolka zawiera 2,5 g idarucyzumabu w objętości 50 ml.

Idarucyzumab jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA z komórek jajnika chomika chińskiego.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka 50 ml zawiera 2 g sorbitolu i 25 mg sodu (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

Roztwór przejrzysty do lekko opalizującego, w kolorze bezbarwnym do żółtawego.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy Praxbind jest swoistym środkiem odwracającym działanie dabigatranu i jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów leczonych produktem leczniczym Pradaxa (eteksylan dabigatranu) w sytuacjach, w których konieczne jest szybkie odwrócenie jego działania przeciwzakrzepowego:

- W razie nieplanowanego zabiegu chirurgicznego/zabiegów w trybie nagłym.
- W razie zagrażającego życiu lub nieopanowanego krwawienia.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Produkt zastrzeżony do stosowania wyłącznie w warunkach szpitalnych.

#### Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Praxbind to 5 g (2 x 2,5 g/50 ml).

W podgrupie pacjentów w czasie do 24 godzin po podaniu idarucyzumabu nastąpił nawrót niezwiązanego dabigatranu w osoczu i towarzyszące mu przedłużenie czasu krzepnięcia (patrz punkt 5.1).

Można rozważyć podanie drugiej dawki 5 g produktu leczniczego Praxbind w następujących sytuacjach:

- nawrót istotnego klinicznie krwawienia wraz z przedłużeniem czasu krzepnięcia;
- w przypadku, gdy ponowne krwawienie zagrażałoby życiu i w razie zaobserwowania przedłużonych czasów krzepnięcia lub
- pacjenci wymagają drugiego nieplanowanego zabiegu chirurgicznego/zabiegu w trybie nagłym i mają przedłużone czasy krzepnięcia.

Istotne parametry krzepnięcia to czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), czas trombinowy w rozcieńczonym osoczu (dTT) lub ekarynowy czas krzepnięcia (ECT) (patrz punkt 5.1).

Nie badano maksymalnej dawki dobowej.

#### Wznowienie terapii przeciwzakrzepowej

Leczenie produktem Pradaxa (eteksylan dabigatranu) może być wznowione 24 godziny po podaniu produktu Praxbind, pod warunkiem, że pacjent jest stabilny klinicznie i osiągnięto odpowiednią hemostazę.

Po podaniu produktu Praxbind podawanie innych leków przeciwzakrzepowych (np. heparyny drobnocząsteczkowej) można rozpocząć w dowolnym momencie pod warunkiem, że pacjent jest stabilny klinicznie i osiągnięto odpowiednią hemostazę.

Brak terapii przeciwzakrzepowej naraża pacjenta na ryzyko powstania zakrzepu spowodowanego chorobą lub stanem zasadniczym.

#### Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Zaburzenie czynności nerek nie ma wpływu na odwracające działanie idarucyzumabu (patrz punkt 5.2).

#### Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z uszkodzeniem wątroby (patrz punkt 5.2).

#### Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku, mających 65 i więcej lat (patrz punkt 5.2).

#### Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Praxbind u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

#### Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Lek Praxbind (2 x 2,5 g/50 ml) jest podawany dożylnie w postaci dwóch kolejnych wlewów trwających po 5 do 10 minut lub w postaci wstrzyknięcia w bolusie.

Dodatkowe instrukcje dotyczące stosowania i obchodzenia się z produktem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Brak.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Idarucyzumab wiąże się swoiście z dabigatranem i odwraca jego działanie przeciwzakrzepowe. Nie odwraca działania żadnych innych leków przeciwzakrzepowych (patrz punkt 5.1).

Produkt Praxbind może być stosowany w skojarzeniu ze standardowym leczeniem podtrzymującym uznanym za właściwe w danym przypadku.

#### Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy wyraźnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

#### Nadwrażliwość

Należy starannie rozważyć ryzyko stosowania produktu Praxbind u pacjentów ze znaną nadwrażliwością (np. reakcją rzekomoanafilaktyczną) na idarucyzumab lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych wobec potencjalnych korzyści z zastosowania takiego leczenia w stanie nagłym. W razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej należy natychmiast przerwać podawanie produktu Praxbind i zastosować odpowiednie leczenie.

#### Dziedziczna nietolerancja fruktozy

Zalecana dawka produktu Praxbind zawiera 4 g sorbitolu jako substancję pomocniczą. Istnieją doniesienia o przypadkach hipoglikemii, hipofosfatemii, kwasicy metabolicznej, wzroście stężenia kwasu moczowego, ostrej niewydolności wątroby ze załamaniem jej czynności wydalniczej i produkcyjnej oraz zgonu związane z pozajelitowym podawaniem sorbitolu pacjentom z dziedziczną nietolerancją fruktozy. W związku z tym należy starannie rozważyć ryzyko stosowania produktu Praxbind u pacjentów z dziedziczną nietolerancją fruktozy wobec potencjalnych korzyści z zastosowania takiego leczenia w stanie nagłym. Jeśli produkt leczniczy Praxbind jest podawany u tych pacjentów, wymagana jest zintensyfikowana opieka medyczna podczas ekspozycji na produkt leczniczy Praxbind i w ciągu 24 godzin po ekspozycji.

#### Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U pacjentów leczonych dabigatranem występują podstawowe stany chorobowe, zwiększające podatność na zdarzenia zakrzepowo-zatorowe. Odwrócenie terapii dabigatranem naraża pacjenta na ryzyko powstania zakrzepu spowodowanego chorobą podstawową. W celu ograniczenia ryzyka należy rozważyć wznowienie leczenia przeciwzakrzepowego, gdy tylko będzie to właściwe ze względów medycznych (patrz punkt 4.2).

### Oznaczanie białek w moczu

Produkt leczniczy Praxbind powoduje przemijający białkomocz, będący reakcją fizjologiczną na nadmierny przepływ białek przez nerki po podaniu w bolusie/krótkotrwałym podaniu dożylnym 5 g idarucyzumabu (patrz punkt 5.2). Przemijający białkomocz nie oznacza uszkodzenia nerek, co należy uwzględnić podczas badania moczu.

### Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera 50 mg sodu na dawkę co odpowiada 2,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji pomiędzy produktem Praxbind a innymi produktami leczniczymi. Biorąc pod uwagę właściwości farmakokinetyczne i dużą swoistość wiązania z dabigatranem, klinicznie istotne interakcje z innymi produktami leczniczymi uważane są za bardzo mało prawdopodobne.

Badanie przedkliniczne obejmujące idarucyzumab nie wykazały żadnych interakcji z:

- środkami zwiększającymi objętość.
- koncentratami czynników krzepnięcia, takimi jak koncentraty kompleksu protrombiny (PCC, czyli czynnik III i czynnik IV), aktywowany PCC (aPCC) i rekombinowany czynnik VIIa.
- innymi lekami przeciwzakrzepowymi (np. inhibitorami trombiny innymi niż dabigatran, inhibitorami czynnika Xa włącznie z heparyną drobnocząsteczkową, antagonistami witaminy K, heparyną). Oznacza to, że idarucyzumab nie odwraca działania innych leków przeciwzakrzepowych.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Praxbind u kobiet w okresie ciąży. Z uwagi na przewidziane zastosowanie kliniczne tego produktu leczniczego nie przeprowadzono badań toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa. Produkt Praxbind może być stosowany w okresie ciąży, jeśli oczekiwane korzyści kliniczne przewyższają potencjalne ryzyko.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy idarucyzumab przenika do mleka ludzkiego.

### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu Praxbind na płodność (patrz punkt 5.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie dotyczy.

## 4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Praxbind oceniano w badaniu fazy III u 503 pacjentów, u których podczas leczenia produktem leczniczym Pradaxa (eteksylan dabigatranu) wystąpiło niekontrolowane krwawienie lub którzy wymagali zabiegu chirurgicznego bądź innego zabiegu w trybie nagłym, jak również u 224 ochotników w badaniach fazy I.

Nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl). Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego przedawkowania produktu Praxbind.

Największa pojedyncza dawka produktu leczniczego Praxbind oceniana u zdrowych ochotników wynosiła 8 g. W grupie tej nie stwierdzono żadnych niepokojących obserwacji dotyczących bezpieczeństwa.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: pozostałe środki lecznicze, kod ATC: V03AB37

#### Mechanizm działania

Idarucyzumab jest swoistym środkiem odwracającym działanie dabigatranu. Jest to fragment humanizowanego przeciwciała monoklonalnego (Fab), który wiąże się z dabigatranem z bardzo dużym powinowactwem, około 300 razy silniejszym, niż powinowactwo wiązania dabigatranu do trombiny. Kompleks idarucyzumab-dabigatran charakteryzuje się dużą szybkością wiązania i skrajnie małą szybkością rozpadu, dzięki czemu kompleks jest bardzo stabilny. Idarucyzumab silnie i swoiście wiąże się z dabigatranem i jego metabolitami i neutralizuje ich działanie przeciwzakrzepowe.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono trzy badania fazy I prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i kontrolą placebo obejmujące 283 uczestników (224 leczonych idarucyzumabem) w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, skuteczności, tolerancji, farmakokinetyki i farmakodynamiki idarucyzumabu podawanego samodzielnie lub po podaniu eteksylanu dabigatranu. Badana populacja obejmowała zdrowych ochotników i uczestników charakteryzujących się swoistymi cechami obejmującymi wiek, masę ciała, rasę, płeć i zaburzenie czynności nerek. Dawka idarucyzumabu stosowana w tych badaniach wynosiła od 20 mg do 8 g, a czas infuzji wynosił od 5 minut do 1 godziny.

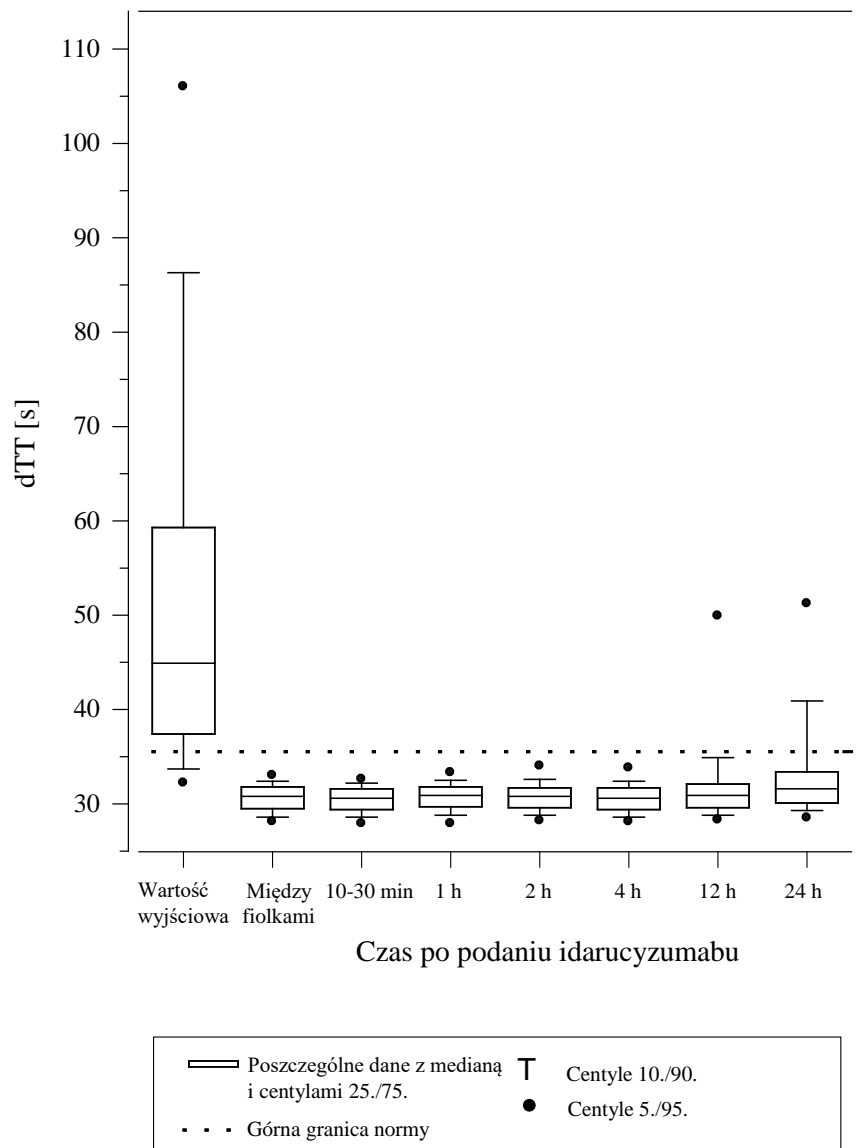
Reprezentatywne wartości parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych określono na podstawie grupy zdrowych ochotników w wieku 45–64 lat otrzymujących 5 g idarucyzumabu (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Przeprowadzono jedno prospektywne badanie prowadzone metodą otwartą bez randomizacji i bez grupy kontrolnej (RE-VERSE AD) w celu oceny wyników leczenia u dorosłych pacjentów leczonych eteksylanem dabigatranu, u których występuje związane z dabigatranem, zagrażające życiu lub nieopanowane krwawienie (grupa A), lub którzy wymagają nieplanowanego zabiegu chirurgicznego w trybie nagłym lub pilnego zabiegu (grupa B). Pierwszorzędnym punktem końcowym było maksymalne procentowe odwrócenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu w ciągu 4 godzin po podaniu idarucyzumabu, na podstawie określonego przez laboratorium centralne czasu trombinowego w rozcieńczonym osoczu (dTT) lub ekarynowego czasu krzepnięcia (ECT). Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym było przywrócenie hemostazy.

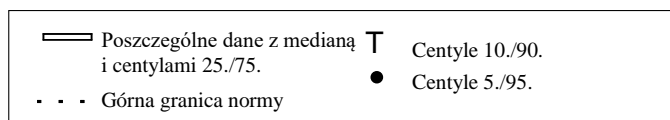
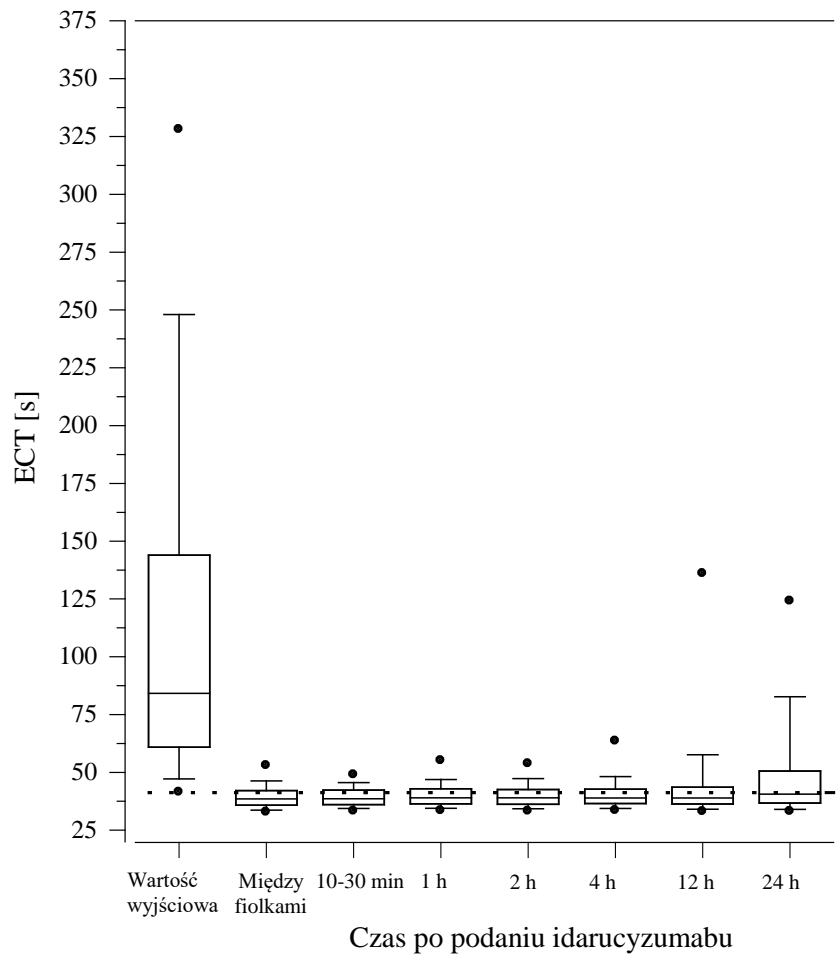
Badanie RE-VERSE AD obejmowało dane pochodzące od 503 pacjentów: 301 pacjentów z silnym krwawieniem (grupa A) i 202 pacjentów wymagających pilnego zabiegu/zabiegu chirurgicznego (grupa B). Około połowy pacjentów w każdej z grup stanowili mężczyźni. Mediana wieku wynosiła 78 lat, a mediana klirensu kreatyniny wynosiła 52,6 ml/min. 61,5% pacjentów w grupie A i 62,4% pacjentów w grupie B leczono dabigatranem w dawce 110 mg dwa razy na dobę.

Odwrócenie działania można było ocenić tylko u pacjentów wykazujących wydłużenie czasu krzepnięcia przed leczeniem idarucyzumabem. Większość pacjentów w grupie A i B osiągnęło całkowite odwrócenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu (odpowiednio dTT: 98,7%; ECT: 82,2%; APTT: 92,5% pacjentów kwalifikujących się do oceny) w ciągu pierwszych 4 godzin po podaniu 5 g idarucyzumabu. Działanie odwracające było widoczne natychmiast po podaniu.

Rycina 1 – odwrócenie wywołanego przez dabigatran wydłużenia czasu krzepnięcia określone na podstawie dTT (czas trombinowy w rozcieńczonym osoczu) u pacjentów badania RE-VERSE AD (N=487)

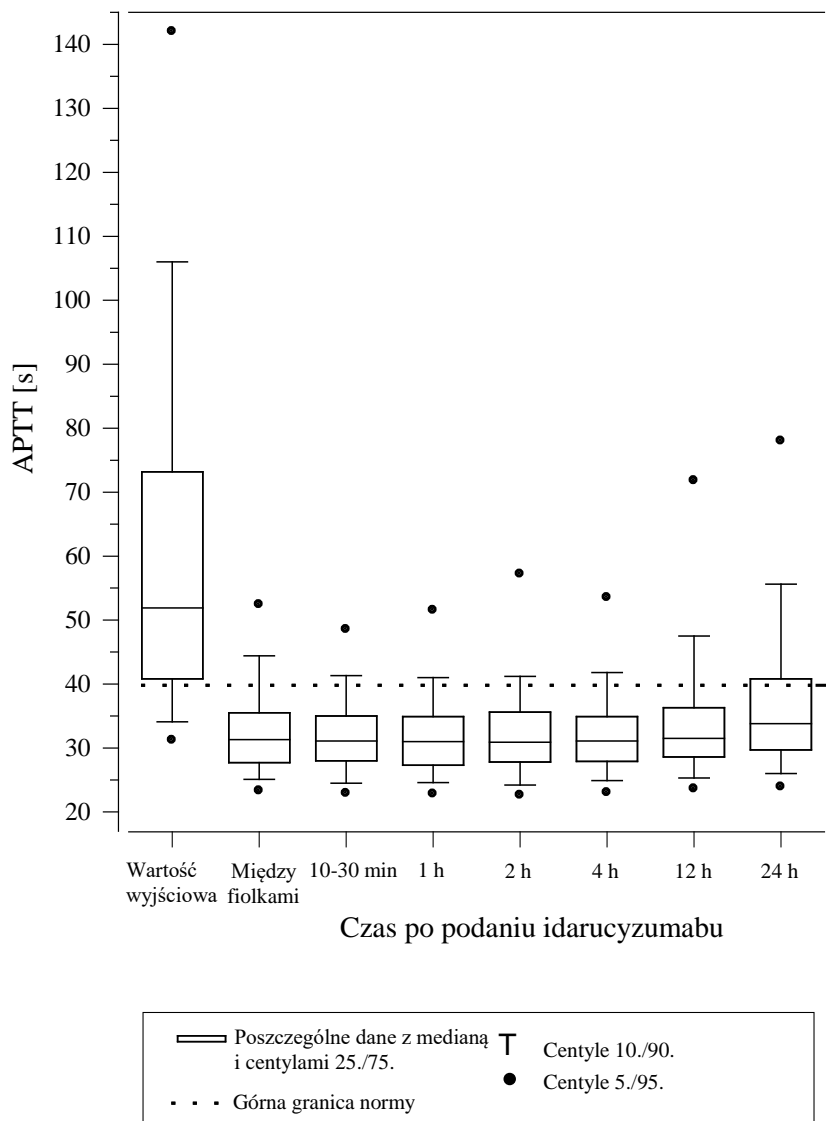


Rycina 2 – odwrócenie wywołanego przez dabigatran wydłużenia czasu krzepnięcia określone na podstawie ECT (ekarynowy czas krzepnięcia) u pacjentów badania RE-VERSE AD (N=487)





Rycina 3 – odwrócenie wywołanego przez dabigatran wydłużenia czasu krzepnięcia określone na podstawie APTT (czas częściowej tromboplastyny po aktywacji) u pacjentów badania RE-VERSE AD (N=486)



Przywrócenie hemostazy osiągnięto u 80,3% pacjentów kwalifikujących się do oceny, u których wystąpiło silne krwawienie, a prawidłową hemostazę obserwowano u 93,4% pacjentów wymagających pilnego zabiegu.

Zmarło 101 z całkowitej liczby 503 pacjentów – każdy z tych zgonów można było przypisać powikłaniom zdarzenia indeksowego lub powiązać z chorobami współistniejącymi. Zdarzenia zakrzepowe zgłoszono u 34 pacjentów (23 z 34 pacjentów nie było poddawanych terapii przeciwzakrzepowej w chwili wystąpienia zdarzenia) i w każdym z tych przypadków zdarzenie zakrzepowe można było przypisać chorobie podstawowej pacjenta. Zgłaszano łagodne objawy potencjalnej nadwrażliwości (gorączka, skurcz oskrzeli, hiperwentylacja, wysypka lub pokrzywka). Nie udało się określić związku przyczynowo-skutkowego z idarucizumabem.

## Działanie farmakodynamiczne

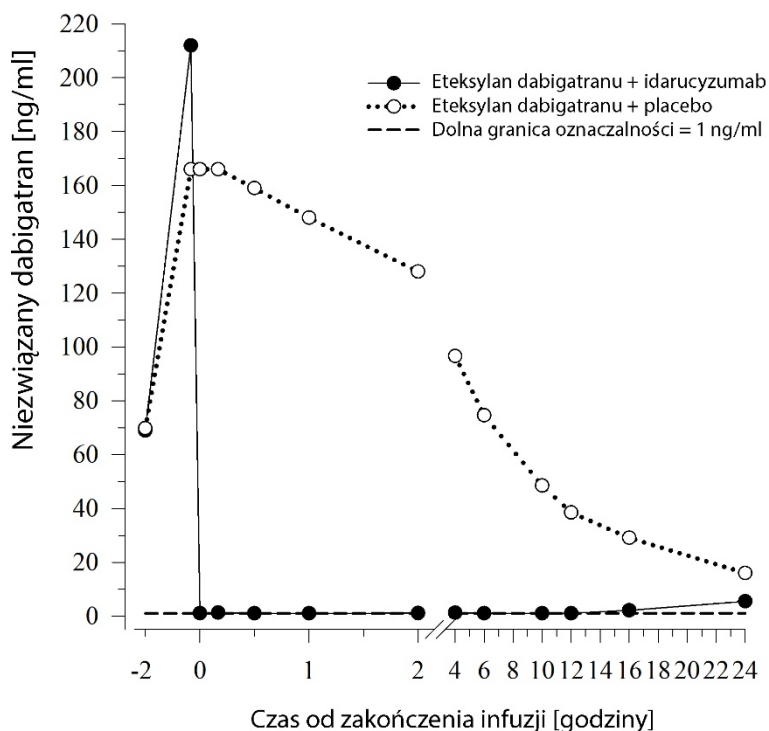
Farmakodynamikę idarucyzumabu po podaniu eteksylanu dabigatranu oceniano u 141 uczestników w badaniach I fazy, z których prezentowane są dane dla reprezentatywnej podgrupy 6 zdrowych ochotników w wieku od 45 do 64 lat otrzymujących dawkę 5 g w infuzji dożylniej. Mediana maksymalnej ekspozycji na dabigatran u badanych zdrowych ochotników mieściła się w zakresie obserwowanym u pacjentów otrzymujących 150 mg eteksylanu dabigatranu dwa razy na dobę.

### *Wpływ idarucyzumabu na ekspozycję i przeciwzakrzepowe działanie dabigatranu*

Bezpośrednio po podaniu idarucyzumabu stężenie niezwiązanego dabigatranu w osoczu było szybko zmniejszane o ponad 99%, osiągając stężenie bez działania przeciwzakrzepowego.

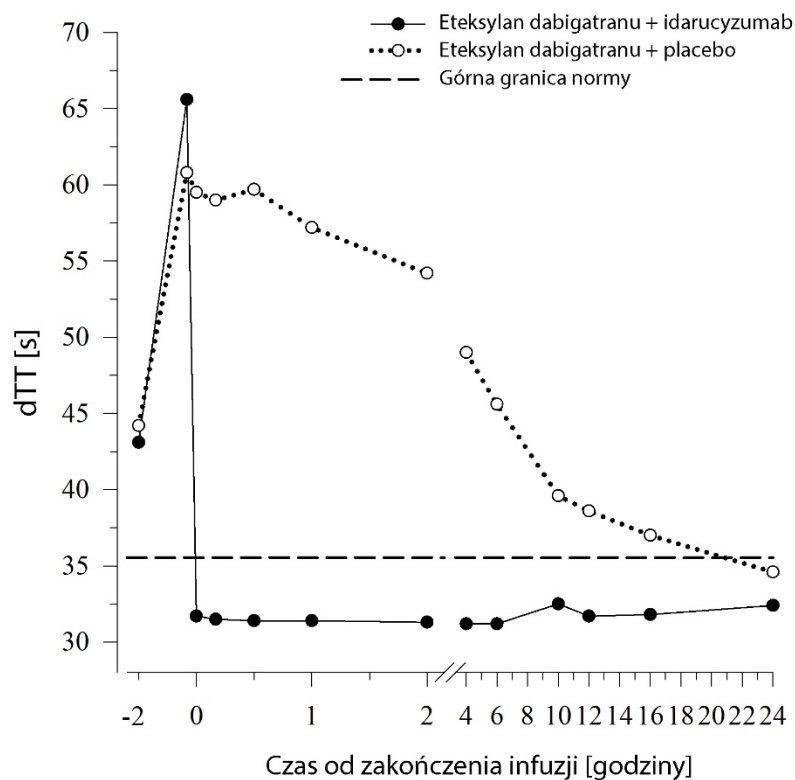
Większość pacjentów wykazała utrzymujące się odwrócenie stężenia dabigatranu w osoczu przez okres do 12 godzin ( $\geq 90\%$ ). W podgrupie pacjentów zaobserwowano powrót do wyjściowych stężeń niezwiązanego dabigatranu w osoczu i towarzyszące mu przedłużenie czasu krzepnięcia, prawdopodobnie na skutek ponownej dystrybucji dabigatranu z krążenia obwodowego. Obserwowane zjawisko wystąpiło w czasie 1–24 godzin po podaniu idarucyzumabu, głównie w punktach czasowych  $\geq 12$  godzin.

Rycina 4 – Stężenie niezwiązanego dabigatranu w osoczu w reprezentatywnej grupie zdrowych ochotników (podanie idarucyzumabu lub placebo o godzinie 0)

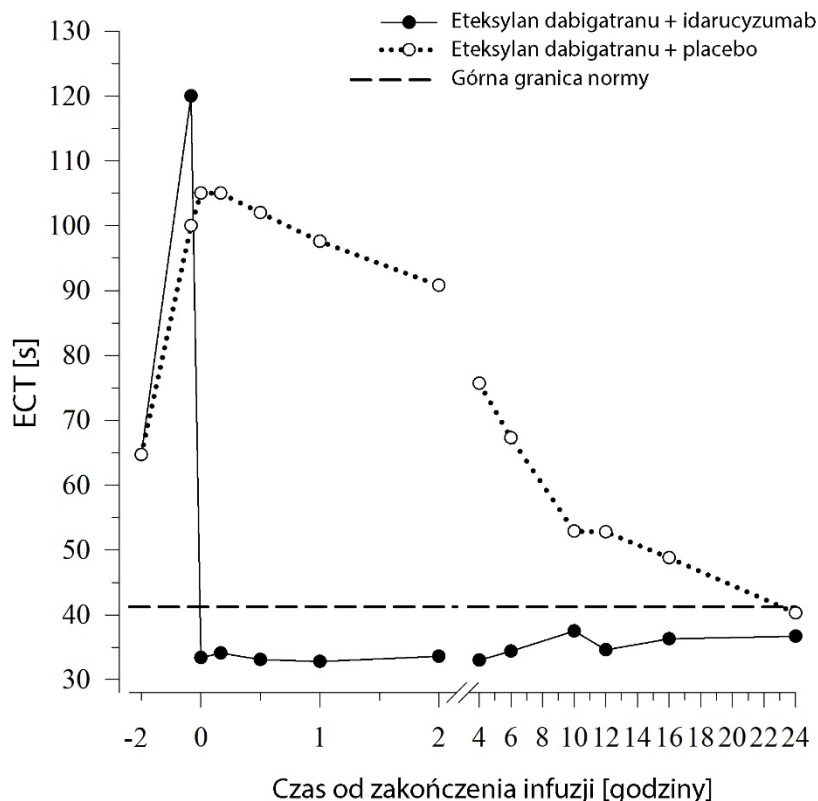


Dabigatran wydłuża czas krzepnięcia określany przez takie parametry krzepnięcia, jak czas trombinowy w rozcieńczonym osoczu (dTT), czas trombinowy (TT), czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) oraz ekarynowy czas krzepnięcia (ECT), które przybliżony sposób określają intensywność działania przeciwzakrzepowego. Wartości w zakresie normy po podaniu idarucyzumabu wskazują, że u pacjenta nie występuje już działanie przeciwzakrzepowe. Wartości powyżej normy mogą odzwierciedlać przetrwałą aktywność dabigatranu lub inne stany kliniczne, np. obecność innych leków lub koagulopatię poprzetoczeniową. Testy te były stosowane w celu oceny działania przeciwzakrzepowego dabigatranu. Całkowite i trwałe odwrócenie wywołanego przez dabigatran wydłużenia czasu krzepnięcia obserwowano bezpośrednio po infuzji idarucyzumabu; efekt ten utrzymywał się przez cały okres obserwacji wynoszący co najmniej 24 godziny.

Rycina 5 – odwrócenie wywołanego przez dabigatran wydłużenia czasu krzepnięcia określone na podstawie dTT (czas trombinowy w rozcieńczonym osoczu) w reprezentatywnej grupie zdrowych ochotników (podanie idarucyzumabu lub placebo w godzinie 0)



Rycina 6 – odwrócenie wywołanego przez dabigatran wydłużenia czasu krzepnięcia określone na podstawie ECT (ekarynowy czas krzepnięcia) w reprezentatywnej grupie zdrowych ochotników (podanie idarucyzumabu lub placebo w godzinie 0)



#### Parametry wytwarzania trombiny

Dabigatran wywiera silne działanie na parametry endogennego potencjału trombiny (ETP). Leczenie idarucyzumabem normalizuje zarówno stosunek czasu opóźnienia, jak i stosunek czasu do osiągnięcia maksimum stężenia trombiny wobec wartości wyjściowych, oznaczane w okresie od 0,5 do 12 godzin po zakończeniu infuzji idarucyzumabu. Sam idarucyzumab nie wykazuje żadnego działania pobudzającego krzepnięcie, które wpływałoby na ETP. Sugeruje to, że idarucyzumab nie ma działania prozakrzepowego.

#### Ponowne podanie eteksylanu dabigatranu

Ponowne podanie eteksylanu dabigatranu 24 godziny po infuzji idarucyzumabu wywołało oczekiwane działanie przeciwzakrzepowe.

#### Immunogenność

Próbki surowicy pobrane od 283 uczestników w badaniach fazy I (224 ochotników leczonych idarucyzumabem) i 501 pacjentów zostały przebadane na obecność przeciwciał przeciwko idarucyzumabowi przed i po leczeniu. Obecne przed leczeniem przeciwciała wykazujące reaktywność krzyżową z idarucyzumabem wykryto u około 12% (33/283) uczestników badań fazy I i 3,8% (19/501) pacjentów. Nie zaobserwowano żadnego wpływu na farmakokinetykę ani działanie odwracające idarucyzumabu, ani żadnych reakcji nadwrażliwości.

Niskie miano prawdopodobnie przetrwałych przeciwciał przeciwko idarucyzumabowi pojawiających się podczas leczenia zaobserwowano u 4% (10/224) uczestników badań fazy I i 1,6% (8/501) pacjentów, co sugeruje niski potencjał immunogeny idarucyzumabu. W podgrupie 6 uczestników badań fazy I idarucyzumab podano po raz drugi, dwa miesiące po pierwszym podaniu. U uczestników tych przed drugim podaniem nie wykryto przeciwciał przeciwko idarucyzumabowi. U jednego uczestnika wykryto przeciwciała pojawiające się podczas leczenia po drugim podaniu. Dziewięciu pacjentom idarucyzumab podano ponownie. Wszystkich dziewięciu pacjentów otrzymało idarucyzumab ponownie w ciągu 6 dni od podania pierwszej dawki idarucyzumabu. U żadnego z pacjentów otrzymujących idarucyzumab ponownie nie uzyskano dodatnich wyników badania na obecność przeciwciał przeciwko idarucyzumabowi.

### *Farmakodynamika przedkliniczna*

Przeprowadzono badanie modelu urazu u świń z zastosowaniem tępego urazu wątroby po podaniu dabigatranu w celu osiągnięcia stężenia supratherapeutycznego, około 10-krotnie większego od stężenia terapeutycznego w osoczu człowieka. Idarucyzumab skutecznie i szybko powodował zatrzymanie zagrażającego życiu krwawienia w ciągu 15 minut po wstrzyknięciu. Wszystkie świny przeżyły przy podawaniu idarucyzumabu w dawkach około 2,5 oraz 5 g. Bez podania idarucyzumabu śmiertelność w grupie poddanej działaniu przeciwzkrzepowemu wyniosła 100%.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Praxbind w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w profilaktyce i leczeniu krwotoku związanego z dabigatranem (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetykę idarucyzumabu oceniano u 224 uczestników w badaniach I fazy, z których prezentowane są dane dla reprezentatywnej podgrupy 6 zdrowych ochotników w wieku od 45 do 64 lat otrzymujących dawkę 5 g w infuzji dożylniej.

### Dystrybucja

Idarucyzumab charakteryzował się wielofazową kinetyką rozkładu i ograniczoną dystrybucją pozanaczyniową. Po dożylniej infuzji dawki 5 g, średnia geometryczna objętości dystrybucji w stanie równowagi ( $V_{ss}$ ) wynosiła 8,9 l (geometryczny współczynnik zmienności, gCV 24,8%).

### Metabolizm

Opisano kilka szlaków, które mogą uczestniczyć w metabolizmie przeciwciał. Wszystkie te szlaki obejmują rozkład przeciwciała do mniejszych cząsteczek, tzn. małych peptydów lub aminokwasów, które są następnie ponownie wchłaniane i włączane do ogólnego mechanizmu syntezy białek.

### Eliminacja

Idarucyzumab był szybko eliminowany, z klirensiem całkowitym wynoszącym 47,0 ml/min (gCV 18,4%), okresem półtrwania w fazie początkowej 47 minut (gCV 11,4%) i okresem półtrwania w fazie końcowej 10,3 godziny (gCV 18,9%). Po dożylnym podaniu 5 g idarucyzumabu 32,1% (gCV 60,0%) dawki odzyskano w moczu w ciągu 6 godzin, a mniej niż 1% w ciągu kolejnych 18 godzin. Przyjmuje się, że pozostała część dawki została usunięta na drodze katabolizmu białek, głównie w nerkach.

Po leczeniu idarucyzumabem zaobserwowano białkomocz. Przemijający białkomocz jest reakcją fizjologiczną na nadmierny przepływ białek przez nerki po podaniu w bolusie/krótkotrwałym podaniu dożylnym 5 g idarucyzumabu. Przemijający białkomocz zazwyczaj osiągał wartość szczytową w około 4 godziny po podaniu idarucyzumabu i ulegał normalizacji w ciągu 12–24 godzin. W jednym przypadku przemijający białkomocz utrzymywał się dłużej niż 24 godziny.

#### Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

W badaniach I fazy produkt Praxbind badano u pacjentów z klirensiem kreatyniny w zakresie od 44 do 213 ml/min. W I fazie nie badano pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 44 ml/min. W zależności od stopnia zaburzenia czynności nerek klirens całkowity był zmniejszony w porównaniu do zdrowych ochotników, prowadząc do zwiększonej ekspozycji na idarucyzumab.

Na podstawie danych farmakokinetycznych uzyskanych od 347 pacjentów o różnym poziomie czynności nerek (mediana klirensu kreatyniny 21–99 ml/min) szacuje się, że średnia ekspozycja na idarucyzumab ( $AUC_{0-24h}$ ) zwiększa się o 38% u pacjentów z łagodnym, ( $CrCl$  50–<80 ml/min), o 90% u pacjentów z umiarkowanym (30–<50 ml/min) i o 146% u pacjentów z ciężkim (0–<30 ml/min) zaburzeniem czynności nerek. Ponieważ dabigatran jest wydalany głównie przez nerki, podczas pogorszenia czynności nerek obserwuje się zwiększenie ekspozycji na dabigatran.

Na podstawie tych danych i stopnia odwrócenia działania przeciwzakrzepowego dabigatranu u pacjentów, zaburzenie czynności nerek nie wpływa na działanie odwracające idarucyzumabu.

#### Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Nie zaobserwowano wpływu zaburzenia czynności wątroby, ocenianego przez występowanie cech uszkodzenia wątroby w postaci podwyższonych wartości parametrów w badaniach czynnościowych wątroby, na farmakokinetykę idarucyzumabu.

Idarucyzumab badano u 58 pacjentów z różnego stopnia zaburzeniem czynności wątroby. W porównaniu do 272 pacjentów bez zaburzenia czynności wątroby, mediana  $AUC$  idarucyzumabu uległa zmianie o -6%, 37% i 10% u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AST/ALT odpowiednio o 1 do <2x GGN (N=34), 2 do <3x GGN (N=3) i >3x GGN (N=21). Na podstawie danych farmakokinetycznych uzyskanych od 12 pacjentów z chorobą wątroby, wartość  $AUC$  idarucyzumabu zwiększyła się o 10% w porównaniu do pacjentów bez choroby wątroby.

#### Pacjenci w podeszłym wieku/płeć/rasa

Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetycznych stwierdzono, że płeć, wiek i rasa nie wywierają istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę idarucyzumabu.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z badań toksyczności po podawaniu wielokrotnym przez okres do czterech tygodni u szczurów i do dwóch tygodni u małp, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Farmakologiczne badania bezpieczeństwa nie wykazały żadnego wpływu na układ oddechowy, ośrodkowy układ nerwowy ani układ krążenia.

Nie przeprowadzono badań oceniających genotoksyczność i rakotwórczość idarucyzumabu. Biorąc pod uwagę mechanizm działania oraz charakterystykę białkową, nie przewiduje się żadnego działania rakotwórczego ani genotoksycznego idarucyzumabu.

Nie przeprowadzono badań oceniających toksyczny wpływ idarucyzumabu na reprodukcję i rozwój potomstwa. W badaniach toksyczności po wielokrotnym podawaniu dożylnym przez okres do czterech tygodni u szczurów i do dwóch tygodni u małp nie stwierdzono żadnego związanego z podawaniem leku wpływu na tkanki rozrodcze u żadnej z płci. Ponadto w badaniu reaktywności krzyżowej tkanek nie zaobserwowano żadnego wiązania idarucyzumabu do ludzkich tkanek rozrodczych. W związku z tym wyniki przedkliniczne nie wskazują na jakiegokolwiek zagrożenie dla płodności ani rozwoju zarodkowo-płodowego.

Po dożylnym ani okołożylnym podaniu idarucyzumabu nie zaobserwowano miejscowego podrażnienia naczynia krwionośnego. Postać idarucyzumabu nie powoduje hemolizy ludzkiej krwi pełnej w warunkach *in vitro*.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu octan trójwodny  
Kwas octowy  
Sorbitol  
Polisorbat 20  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

Po otwarciu fiolki, wykazano stabilność chemiczną i fizyczną idarucyzumabu po otwarciu opakowania przez 6 godzin w temperaturze pokojowej.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć bezpośrednio po otwarciu, chyba że metoda otwierania chroni przed skażeniem mikrobiologicznym. Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania po otwarciu ponosi użytkownik.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2 °C–8 °C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przed użyciem nieotwarta fiolka może być przechowana w temperaturze pokojowej (do 30 °C) przez okres do 48 godzin pod warunkiem zachowania jej w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Należy chronić roztwór przed ekspozycją na działanie światła dłuższe niż 6 godzin (dotyczy nieotwartych i (lub) używanych fiolek).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

50 ml roztworu w fiolce ze szkła typu I z korkiem z gumy butylowej, aluminiowym wieczkiem i etykietą ze zintegrowanym zawieszeniem.

Wielkość opakowania to 2 fiolki.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Produkty lecznicze do podawania pozajelitowego, takie jak Praxbind, należy przed podaniem skontrolować wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwienia.

Produktu Praxbind nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi. Do podania produktu Praxbind można użyć założonego wcześniej przewodu dożylnego. Przed i po zakończeniu infuzji należy przepłukać linię 0,9% (9 mg/ml) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań. Nie wolno podawać jednocześnie żadnej innej infuzji przez ten sam dostęp żylny.

Produkt Praxbind jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia i nie zawiera żadnych środków konserwujących (patrz punkt 6.3).

Nie zaobserwowano żadnych niezgodności pomiędzy produktem Praxbind a zestawami do infuzji z polichlorku winylu, polietylenu ani poliuretanu, ani ze strzykawkami z polipropylenu.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Niemcy

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1056/001

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 listopad 2015 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

24/08/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.