

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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 50 ml.

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 2 g sorbitolu i 25 mg sodu w 50 ml (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 czynnikiem odwracającym działanie dabigatranu i jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów leczonych produktem leczniczym Pradaxa (eteksylan dabigatranu), gdy konieczne jest szybkie odwrócenie jego działania przeciwzakrzepowego:

- W razie nieplanowanego zabiegu chirurgicznego/procedur 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 to 5 g idarucyzumabu (2 fiolki po 2,5 g/50 ml).

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

Można rozważyć podanie drugiej dawki 5 g idarucyzumabu w następujących sytuacjach:

- nawrót istotnego klinicznie krwawienia wraz z przedłużeniem czasu krzepnięcia lub
- 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 leczniczym Pradaxa (eteksylan dabigatranu) może być wznowione 24 godziny po podaniu idarucyzumabu, jeśli pacjent jest stabilny klinicznie i osiągnięto odpowiednią hemostazę.

Po podaniu idarucyzumabu podawanie innych leków przeciwzakrzepowych (np. heparyny drobnocząsteczkowej) można rozpocząć w dowolnym momencie, jeśli pacjent jest stabilny klinicznie i osiągnięto odpowiednią hemostazę.

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

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

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).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Praxbind u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt leczniczy Praxbind (2 fiołki po 2,5 g/50 ml) jest podawany dożylnie w postaci dwóch kolejnych infuzji 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 leczniczy Praxbind może być stosowany w skojarzeniu ze standardowym leczeniem podtrzymującym uznanym za właściwe w danym przypadku.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość

Należy starannie rozważyć ryzyko stosowania produktu leczniczego Praxbind u pacjentów ze znaną nadwrażliwością (np. reakcją rzekomoanafilaktyczną) na idarucyzumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą 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 leczniczego Praxbind i zastosować odpowiednie leczenie.

Dziedziczna nietolerancja fruktozy

Zalecana dawka produktu leczniczego Praxbind zawiera 4 g sorbitolu jako substancję pomocniczą. Istnieją doniesienia o przypadkach hipoglikemii, hipofosfatemii, kwasicy metabolicznej, wzroście stężenia kwasu moczowego, ostrej niewydolności wątroby z załamaniem jej czynności wydalniczej i produkcyjnej oraz zgonu związanych z pozajelitowym podawaniem sorbitolu pacjentom z dziedziczną nietolerancją fruktozy. W związku z tym należy starannie rozważyć ryzyko leczenia produktem leczniczym 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, predysponujące do zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Odwrócenie terapii dabigatranem naraża pacjenta na ryzyko powstania zakrzepu spowodowanego chorobą podstawową. W celu zmniejszenia 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 leczniczym 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 z zastosowaniem idarucyzumabu 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 idarucyzumabu 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 leczniczy Praxbind może być stosowany w okresie ciąży, jeśli oczekiwane korzyści kliniczne przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy idarucyzumab/metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu idarucyzumabu 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. Jeden pacjent pediatryczny otrzymywał leczenie w ramach pediatrycznego badania bezpieczeństwa. Ponadto 359 pacjentów zostało włączonych do globalnego programu nadzoru nad podawaniem idarucyzumabu w celu zgromadzenia danych dotyczących schematów stosowania w warunkach rzeczywistych.

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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczeń klinicznych dotyczących przedawkowania idarucyzumabu.

Największa pojedyncza dawka idarucyzumabu badana u zdrowych ochotników wynosiła 8 g. W grupie tej nie wykryto żadnych niepokojących sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: pozostałe środki lecznicze, antidota, kod ATC: V03AB37

Mechanizm działania

Idarucyzumab jest swoistym czynnikiem 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.

Działanie farmakodynamiczne

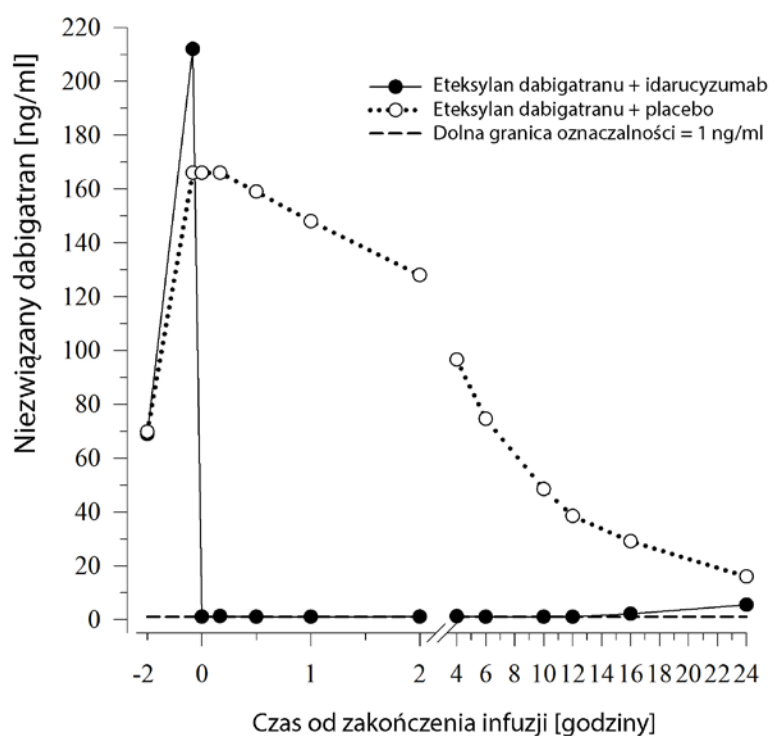
Farmakodynamikę idarucyzumabu po podaniu eteksylanu dabigatranu oceniano u 141 uczestników w badaniach I fazy, z których prezentowane są dane dla reprezentatywnej podgrupy 6 zdrowych ochotników w wieku od 45 do 64 lat otrzymujących dawkę 5 g w infuzji dożylniej. Mediana maksymalnej ekspozycji na dabigatran 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 zmniejszane o ponad 99%, osiągając stężenie bez działania przeciwzakrzepowego.

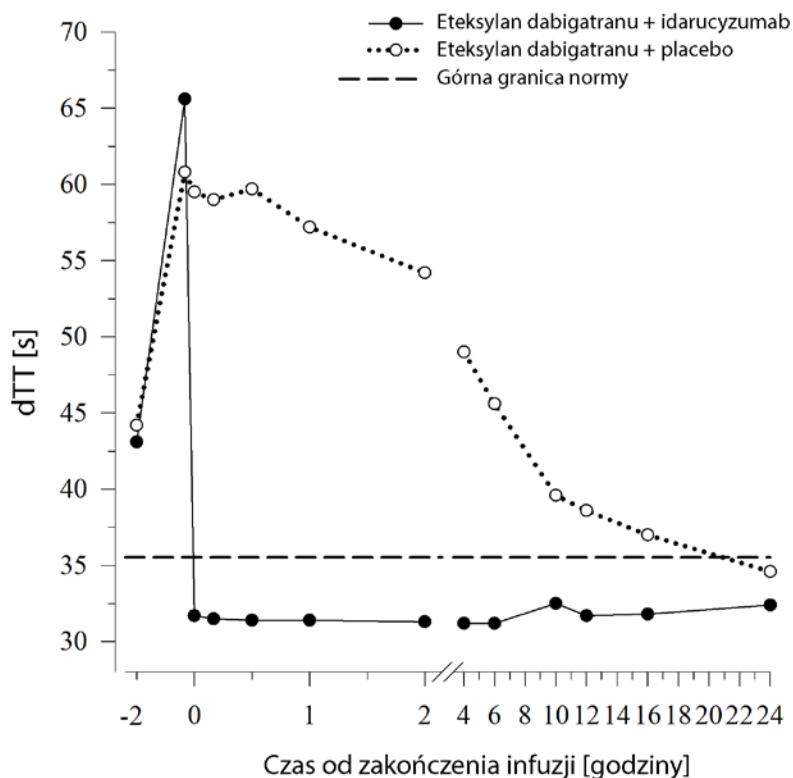
Większość pacjentów wykazała utrzymujące się odwrócenie stężenia dabigatranu w osoczu przez okres do 12 godzin ($\geq 90\%$). W podgrupie pacjentów zaobserwowano powrót do wyjściowych stężeń niezwiązanego dabigatranu w osoczu i towarzyszące mu przedłużenie czasów krzepnięcia, prawdopodobnie na skutek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

Rycina 1 – Stężenie niezwiązanego dabigatranu w osoczu w reprezentatywnej grupie zdrowych ochotników (podanie idarucyzumabu lub placebo o godzinie 0)

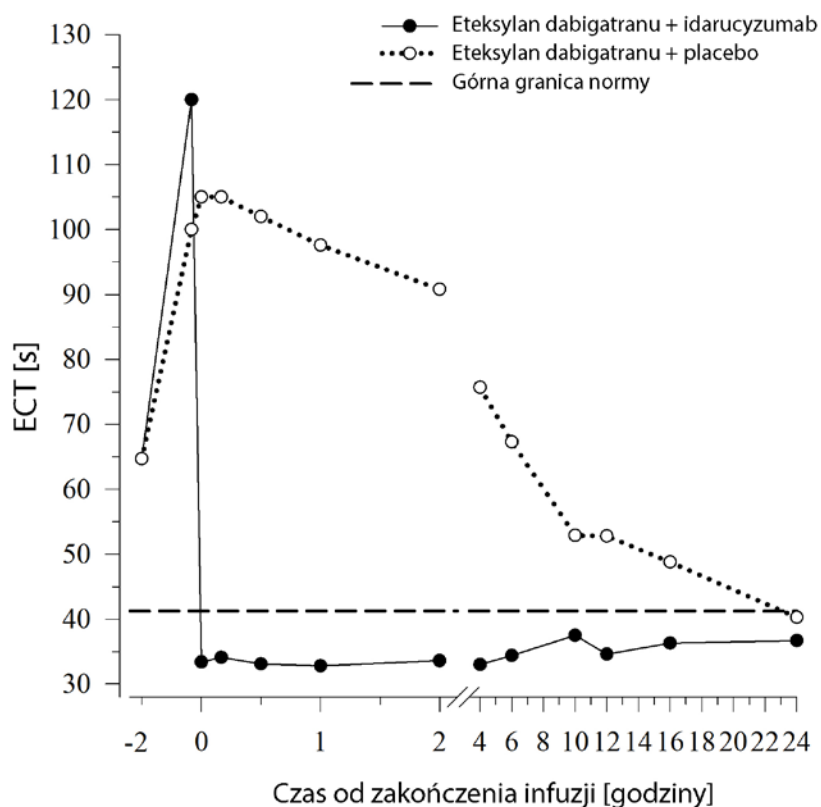


Dabigatran wydłuża czas krzepnięcia określany przez takie parametry krzepnięcia, jak dTT, TT, aPTT oraz ECT, które określają przybliżoną intensywność działania przeciwzakrzepowego. Wartości w zakresie normy po podaniu idarucyzumabu wskazują, że u pacjenta nie występuje już działanie przeciwzakrzepowe. Wartości powyżej normy mogą odzwierciedlać przetrwałą aktywność dabigatranu lub inne stany kliniczne, np. obecność innych substancji czynnych 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 2 – 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 3 – Odwrócenie wywołanego przez dabigatran wydłużenia czasu krzepnięcia określone na podstawie ECT 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 maksymalnego 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.

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 po podawaniu idarucyzumabu w dawkach około 2,5 oraz 5 g. Bez podania idarucyzumabu śmiertelność w grupie poddanej działaniu przeciwzakrzepowemu wyniosła 100%.

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.

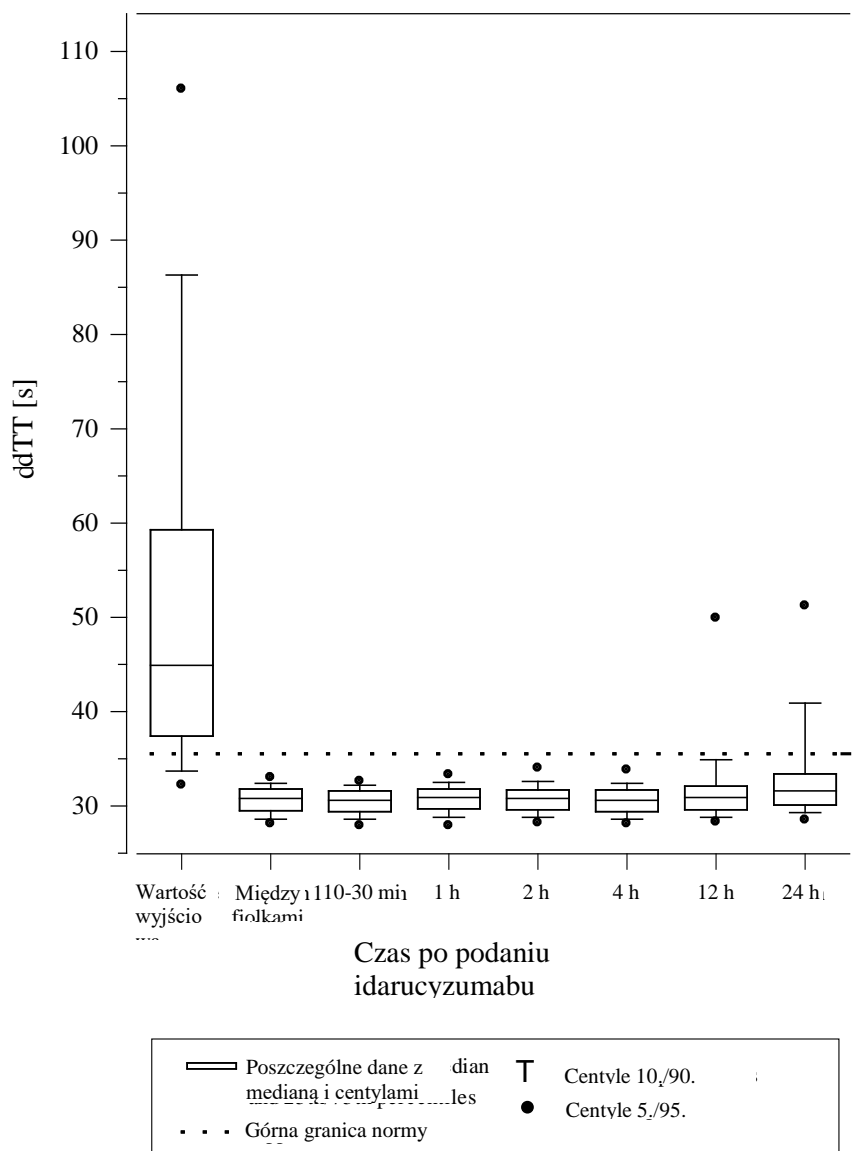
Reprezentatywne wartości parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych określono na podstawie grupy zdrowych ochotników w wieku 45–64 lat otrzymujących 5 g idarucyzumabu (patrz punkty 5.1 i 5.2).

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). Pierwszorzędowym punktem końcowym było maksymalne procentowe odwrócenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu w ciągu 4 godzin po podaniu idarucyzumabu, na podstawie określonego przez laboratorium centralne dTT lub ECT. Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym było przywrócenie hemostazy.

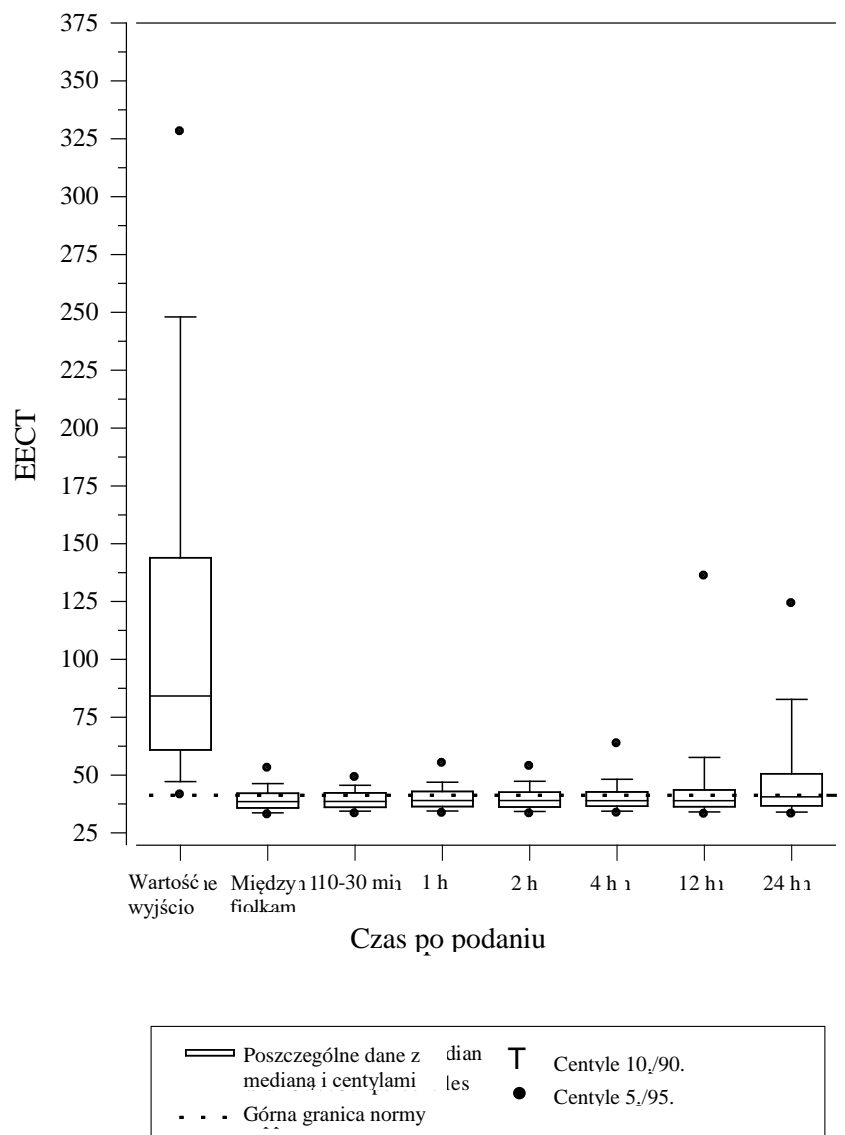
Badanie RE-VERSE AD obejmowało dane pochodzące od 503 pacjentów: 301 pacjentów z silnym krwawieniem (grupa A) i 202 pacjentów wymagających pilnego zabiegu/zabiegu chirurgicznego (grupa B). Około połowę pacjentów w każdej z grup stanowili mężczyźni. Mediana wieku wynosiła 78 lat, a mediana klirensu kreatyniny (CrCl) 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.

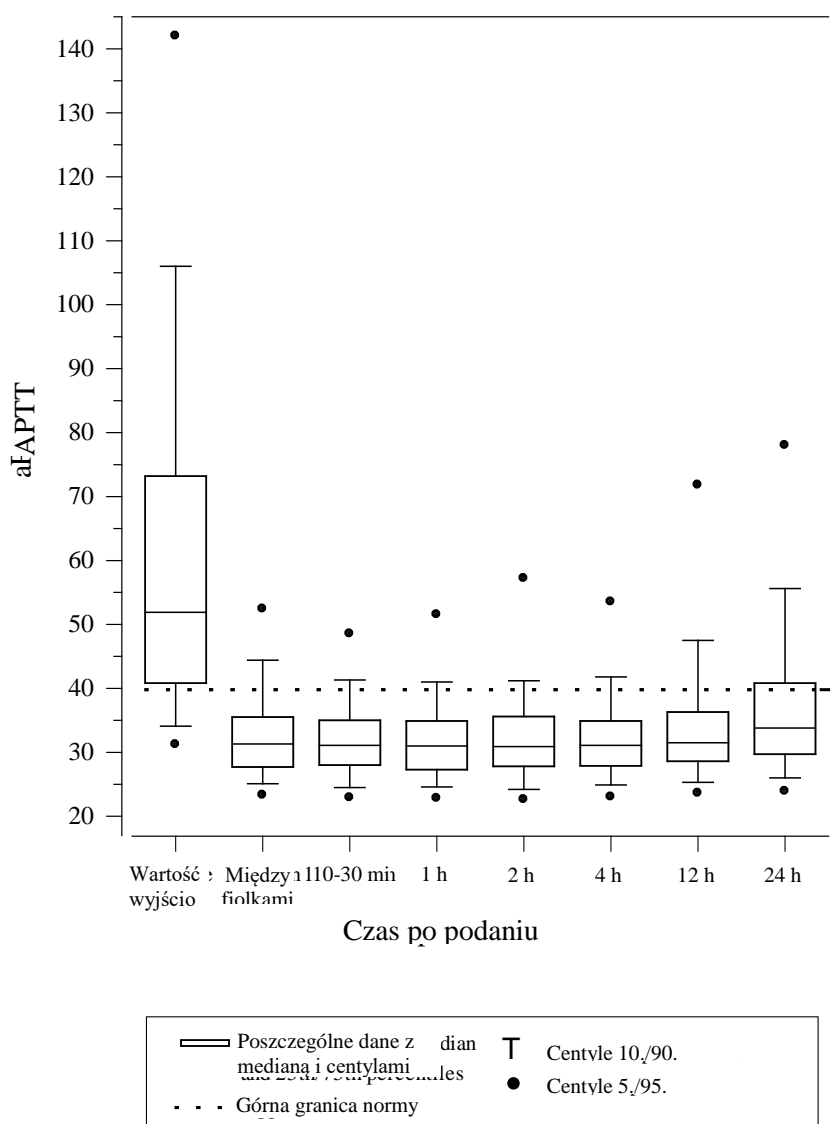
Rycina 4 – Odwrócenie wywołanego przez dabigatran wydłużenia czasu krzepnięcia określone na podstawie dTT (czas trombinowy w rozcieńczonym osoczu) u pacjentów w badaniu RE-VERSE AD (N=487)



Rycina 5 – Odwrócenie wywołanego przez dabigatran wydłużenia czasu krzepnięcia określone na podstawie ECT (ekarynowy czas krzepnięcia) u pacjentów w badaniu RE-VERSE AD (N=487)



Rycina 6 – Odwrócenie wywołanego przez dabigatran wydłużenia czasu krzepnięcia określone na podstawie APTT (czas częściowej tromboplastyny po aktywacji) u pacjentów w badaniu 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, skurecz oskrzeli, hiperwentylacja, wysypka lub pokrzywka). Nie udało się określić związku przyczynowo-skutkowego z idarucyzumabem.

Dzieci i młodzież

Do badania bezpieczeństwa podania dożylnego pojedynczej dawki idarucyzumabu, prowadzonego metodą otwartej próby, włączono jedną pacjentkę pediatryczną. Do badania kwalifikowano pacjentów pediatrycznych z badań klinicznych eteksylanu dabigatranu stosowanego w leczeniu i wtórnej profilaktyce żylny choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *venous thromboembolism*, VTE). Warunkiem włączenia do badania było występowanie u pacjentów konieczności szybkiego odwrócenia działania

przeciwwkrzepowego dabigatranu. Pacjenta (w wieku pomiędzy 16-<18 lat) leczono eteksylanem dabigatranu w ramach wtórnej profilaktyki VTE ze względu na obecność klinicznego czynnika ryzyka. Wystąpienie krwawienia wymagało przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego i odpowiedniej hemostazy. Leczenie z zastosowaniem 5 g idarucyzumabu doprowadziło do szybkiego i całkowitego odwrócenia działania przeciwwkrzepowego dabigatranu. Farmakokinetyka idarucyzumabu i jego wpływ na farmakodynamikę były spójne z danymi uzyskanymi u dorosłych.

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 9 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.

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 ($V_{d,ss}$) 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 ($t_{1/2}$) w fazie początkowej 47 minut (gCV 11,4%) i $t_{1/2}$ 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 leczniczy 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 CrCl 21–99 ml/min) szacuje się, że średnia ekspozycja na idarucyzumab (pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu ($AUC_{0-24\text{ h}}$)) 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 <2 razy górna granica normy (GGN) (N=34), 2 do <3 razy GGN (N=3) i >3 razy 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 wiek, płeć 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 4 tygodni u szczurów i do 2 tygodni u małp, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Farmakologiczne badania bezpieczeństwa stosowania 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 4 tygodni u szczurów i do 2 tygodni u małp nie stwierdzono żadnego związanego z leczeniem 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 (E 262)
Kwas octowy (E 260, do dostosowania pH)
Sorbitol (E 420)
Polisorbat 20 (E 432)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego 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 (do 30°C).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć bezpośrednio po otwarciu, chyba że metoda otwierania zapobiega ryzyku skażenia mikrobiologicznego. 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 przechowywania 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.

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

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

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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 listopada 2015 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 lipca 2020 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17 września 2020 r.

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