

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Praxbind 2,5 g/50 ml injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml injekčného/infúzneho roztoku obsahuje 50 mg idarucizumabu.

Každá injekčná liekovka obsahuje 2,5 g idarucizumabu v 50 ml.

Idarucizumab sa vyrába technológiou rekombinantnej DNA v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 2 g sorbitolu a 25 mg sodíka v 50 ml (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok

Číry až mierne opalizujúci, bezfarebný až žltkastý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Praxbind je špecifické antidotum pre dabigatran a je indikovaný dospelým pacientom liečeným liekom Pradaxa (dabigatran-etexilát) v prípadoch, keď sa vyžaduje rýchla reverzia antikoagulačných účinkov dabigatranu:

- pri neodkladných chirurgických/urgentných zákrokoch,
- pri živote ohrozujúcom alebo nekontrolovanom krvácaní.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Na použitie výhradne v nemocnici.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 5 g idarucizumabu (2 injekčné liekovky po 2,5 g/50 ml).

V podskupine pacientov sa opakovane vyskytli plazmatické koncentrácie neviazaného dabigatranu a súbežne došlo k predĺženiu testov zrážania až do 24 hodín po podaní idarucizumabu (pozri časť 5.1).

Podanie druhej dávky 5 g idarucizumabu je možné zvážiť v nasledovných situáciách:

- ak sa opakovane vyskytne klinicky relevantné krvácanie spolu s predĺžením časov zrážania alebo
- ak by bolo prípadné opakované krvácanie život ohrozujúce a pozorujú sa predĺžené časy zrážania alebo
- ak pacienti vyžadujú druhú neodkladný chirurgický/urgentný zákrok a majú predĺžené časy zrážania.

Relevantné koagulačné parametre sú aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (*activated partial thromboplastin time*, aPTT), dilučný trombínový čas (*diluted thrombin time*, dTT) alebo ekarínový čas zrážania (*ecarin clotting time*, ECT) (pozri časť 5.1).

Maximálna denná dávka nebola skúmaná.

Opätovné začatie antitrombotickej liečby

Liečba Pradoxou (dabigatran-etexilát) sa môže obnoviť 24 hodín po podaní idarucizumabu, ak je pacient klinicky stabilný a dosiahla sa adekvátne hemostáza.

Po podaní idarucizumabu možno začať s inou antitrombotickou liečbou (napr. heparínom s nízkou molekulovou hmotnosťou) kedykoľvek, ak je pacient klinicky stabilný a dosiahla sa adekvátne hemostáza.

Absencia antitrombotickej liečby vystavuje pacientov riziku trombózy zapríčinennej ich základným ochorením alebo stavom.

Osobitné populácie

Staršie osoby

U starších osôb vo veku 65 rokov a viac sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje žiadna úprava dávky. Porucha funkcie obličiek neovplyvňovala reverzný účinok idarucizumabu (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s poškodením pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2)

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Praxbindu u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1.

Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Praxbind (2 injekčné liekovky po 2,5 g/50 ml) sa podáva intravenózne ako dve po sebe nasledujúce infúzie, každá v trvaní 5 až 10 minút, alebo ako bolusová injekcia.

Ďalšie pokyny na používanie a zaobchádzanie, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Žiadne.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Idarucizumab sa špecificky viaže na dabigatran a ruší jeho antikoagulačný účinok. Neruší účinky iných antikoagulancií (pozri časť 5.1).

Liečbu Praxbindom možno použiť spolu so štandardnými podpornými opatreniami, ktoré sa majú zvážiť podľa medicínskej vhodnosti.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Precitlivenosť

U pacientov so známou precitlivenosťou (napr. anafylaktoidná reakcia) na idarucizumab alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok treba dôkladne zvážiť pomer rizika použitia Praxbindu a možného prínosu takejto urgentnej liečby. Ak dôjde k anafylaktickej reakcii alebo inej závažnej alergickej reakcii, podávanie Praxbindu sa má okamžite ukončiť a treba začať vhodnú liečbu.

Hereditárna intolerancia fruktózy

Odporúčaná dávka Praxbindu obsahuje 4 g sorbitolu ako pomocnej látky. U pacientov s hereditárnou intoleranciou fruktózy sa parenterálne podávanie sorbitolu spájalo s hlásením prípadov hypoglykémie, hypofosfatémie, metabolickej acidózy, zvýšenia hodnôt kyseliny močovej, akútneho zlyhania pečene s poruchou exkretnej a syntetickej funkcie a smrti. Z tohto dôvodu je nutné u pacientov s hereditárnou intoleranciou fruktózy zvážiť pomer rizika liečby Praxbindom oproti možnému prínosu takejto urgentnej liečby. Ak sa u týchto pacientov podáva Praxbind, počas expozície Praxbindu a v priebehu 24 hodín po expozícii je potrebná zvýšená lekárska starostlivosť.

Tromboembolické príhody

Pacienti liečení dabigatranom trpia primárnymi ochoreniami, ktoré u nich predurčujú vznik tromboembolickej príhody. Reverzia liečby dabigatranom vystavuje pacientov riziku trombózy zapríčinennej ich primárnym ochorením. V záujme zníženia rizika sa má zvážiť obnovenie antikoagulačnej liečby ihneď, ako je to zo zdravotného hľadiska možné (pozri časť 4.2).

Vyšetrenie proteínov v moči

Praxbind spôsobuje prechodnú proteinúriu ako fyziologickú reakciu na prebytok proteínov prechádzajúcich obličkami po bolusovej/krátkodobej intravenózne aplikácii 5 g idarucizumabu (pozri časť 5.2). Prechodná proteinúria nie je indikáciou renálneho poškodenia, čo je potrebné zohľadniť pri vyšetrení moču.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje 50 mg sodíka na dávku, čo zodpovedá 2,5 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne formálne interakčné štúdie Praxbindu s inými liekmi. Na základe farmakokinetických vlastností a vysokej špecifickosti väzby na dabigatran sa klinicky relevantné interakcie s inými liekmi považujú za nepravdepodobné.

Predklinický výskum s idarucizumabom nepreukázal žiadne interakcie s

- objemovými expandermi,
- koncentrátmi koagulačného faktoru, ako sú koncentráty protrombínového komplexu (*prothrombin complex concentrates*, PCC, napr. 3-faktoru a 4-faktoru), aktivované PCC (aPCC) a rekombinantný faktor VIIa,
- inými antikoagulanciami (napr. inými inhibítormi trombínu ako dabigatran, inhibítormi faktora Xa vrátane heparínu s nízkou molekulovou hmotnosťou, antagonistov vitamínu K, heparínu). Idarucizumab teda nemá reverzný účinok voči iným antikoagulanciám.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití idarucizumabu u gravidných žien. Vzhľadom na povahu a určené použitie tohto lieku v klinickej praxi sa štúdie reprodukčnej a vývojovej toxicity nevykonali. Praxbind sa môže používať počas gravidity za predpokladu, že očakávaný klinický prínos preváži potenciálne riziká.

Dojčenie

Nie je známe, či sa idarucizumab/metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku idarucizumabu na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

V klinickej štúdii fázy III sa bezpečnosť Praxbindu hodnotila u 503 pacientov, ktorí mali nekontrolované krvácanie alebo vyžadovali neodkladný chirurgický výkon alebo urgentné zákroky a dostávali liečbu Pradaxou (dabigatran-etexilát), ako aj u 224 dobrovoľníkov v štúdiách fázy I. Jedna pediatrická pacientka bola liečená v kontexte skúšania bezpečnosti v pediatrickej populácii. Okrem toho bolo 359 pacientov zahrnutých do globálneho sledovacieho programu o podávaní idarucizumabu s cieľom zhromaždenia údajov o vzoroch používania v skutočnom prostredí.

Nezistili sa žiadne nežiaduce reakcie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania a farmakovigilancie, Kvetná 11, SK-825 08 Bratislava 26, tel: +421 2 507 01 206, fax: + 421 2 507 01 237, internetová stránka: <http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov>, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk.

4.9 Predávkovanie

S predávkovaním idarucizumabom nie sú žiadne klinické skúsenosti.

Najvyššia jednorazová dávka idarucizumabu, ktorá bola skúmaná u zdravých jedincov, bola 8 g. Pre túto skupinu neboli identifikované žiadne bezpečnostné signály.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: všetky ostatné liečivá, antidotá, ATC kód: V03AB37

Mechanizmus účinku

Idarucizumab je špecifické antidotum pre dabigatran. Je to fragment humanizovanej monoklonálnej protilátky (Fab), ktorý sa viaže na dabigatran s veľmi vysokou afinitou, približne 300-krát silnejšou ako je väzbová afinita dabigatranu k trombínu. Komplex idarucizumabu-dabigatranu je charakterizovaný rýchlou asociáciou a mimoriadne pomalou disociáciou, čoho výsledkom je veľmi stabilný komplex. Idarucizumab sa silne a špecificky viaže na dabigatran a jeho metabolity a neutralizuje ich antikoagulačný účinok.

Farmakodynamické účinky

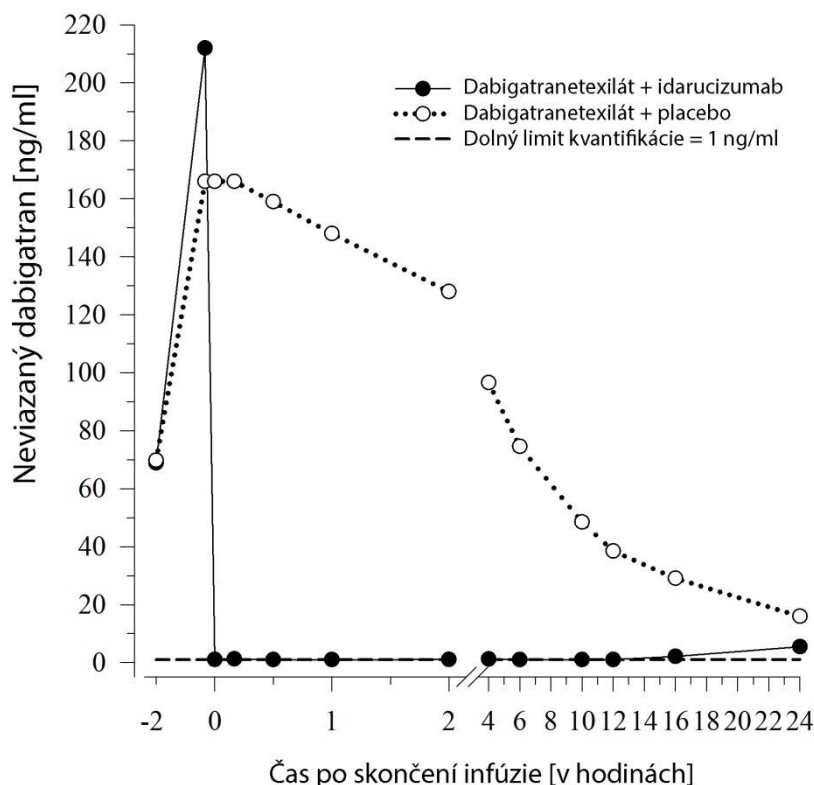
Farmakodynamika idarucizumabu po podaní dabigatran-etexilátu sa skúmala u 141 účastníkov štúdií fázy I, z ktorých sa uvádzajú údaje pre reprezentatívnu podskupinu 6 zdravých účastníkov vo veku 45 až 64 rokov, ktorí dostali dávku 5 g ako intravenóznú infúziu. U skúmaných zdravých účastníkov bol medián maximálnej expozície dabigatranu v rozsahu 150 mg dabigatran-etexilátu podávaného pacientom dvakrát denne.

Vplyv idarucizumabu na expozíciu a antikoagulačnú aktivitu dabigatranu

Okamžite po podaní idarucizumabu sa plazmatické koncentrácie neviazaného dabigatranu znížili o viac než 99 %, čím sa dosiahli hladiny bez antikoagulačnej aktivity.

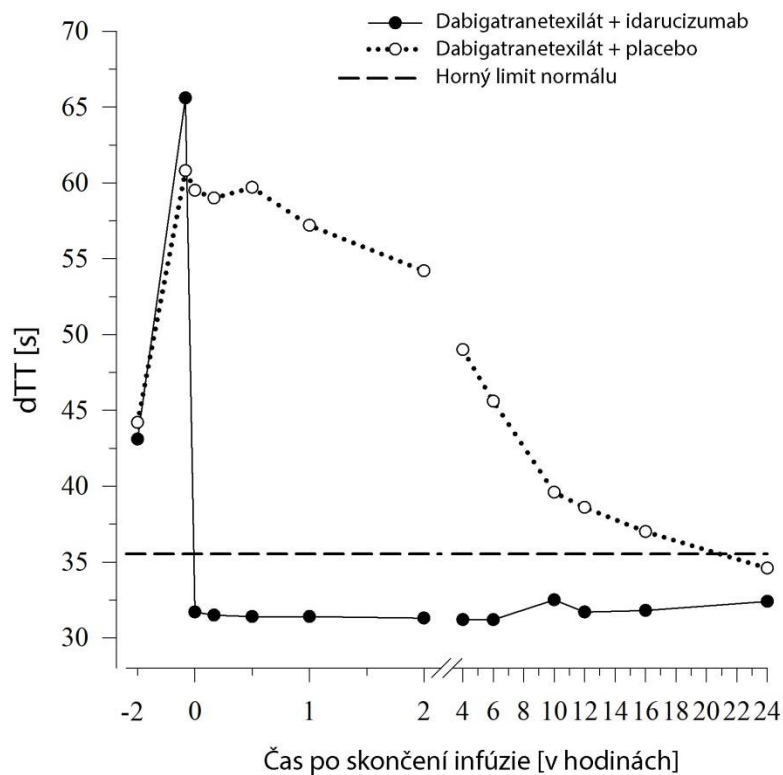
Väčšina pacientov vykazovala pretrvávajúcu reverziu plazmatických koncentrácií dabigatranu až 12 hodín (≥ 90 %). V podskupine pacientov sa opakovane vyskytli plazmatické hladiny neviazaného dabigatranu a súbežne došlo k nárastu časov zrážania pravdepodobne v dôsledku opakovanej distribúcie dabigatranu z periférie. Toto nastalo 1 - 24 hodín po podaní idarucizumabu, obzvlášť v čase ≥ 12 hodín.

Obrázok 1 – Plazmatické úrovne neviazaného dabigatranu v reprezentatívnej skupine zdravých jedincov (podávanie idarucizumabu alebo placebo v čase 0 h)

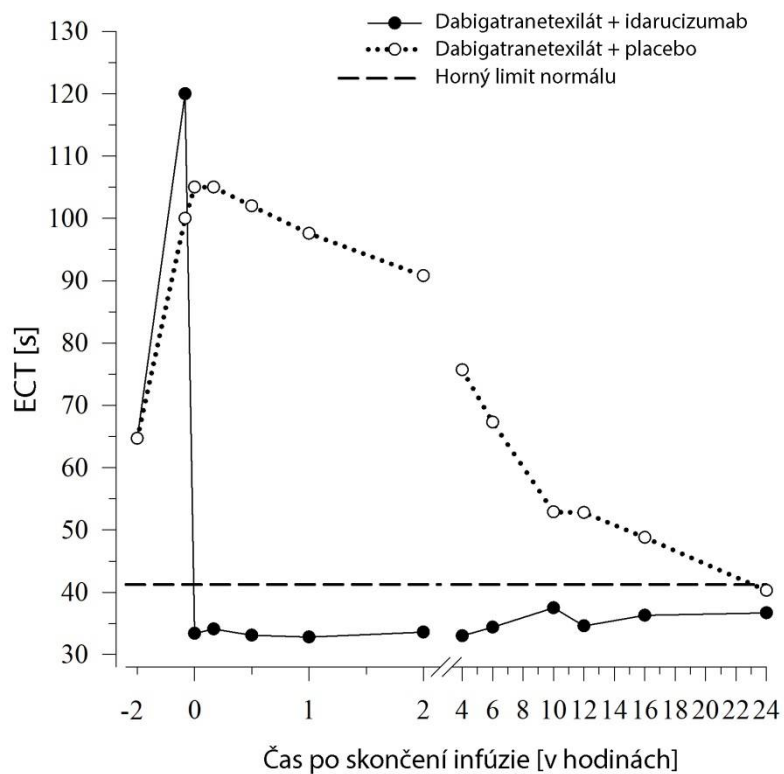


Dabigatran predlžuje čas zrážania koagulačných markerov ako dTT, TT, aPTT a ECT, ktoré poskytujú približnú hodnotu intenzity antikoagulácie. Hodnota v normálnom rozsahu po podaní idarucizumabu naznačuje, že pacient už nie je antikoagulovaný. Hodnota nad normálnym rozsahom môže odrážať zvyškový aktívny dabigatran alebo iné klinické stavy, napr. prítomnosť iných liečiv alebo transfúziu koagulopatiu. Tieto testy sa použili na vyhodnotenie antikoagulačného účinku dabigatranu. Úplné a pretrvávajúce zvrátenie predĺženia času zrážania indukovaného dabigatranom sa pozorovalo bezprostredne po infúzii idarucizumabu, pričom trvalo po celý čas pozorovania minimálne 24 h.

Obrázok 2 – Reverzia predĺženého času zrážania navodeného dabigatranom určená podľa dTT v reprezentatívnej skupine zdravých jedincov (podanie idarucizumabu alebo placebo v čase 0 h)



Obrázok 3 – Reverzia predĺženého času zrážania navodeného dabigatranom určená podľa ECT v reprezentatívnej skupine zdravých jedincov (podanie idarucizumabu alebo placebo v čase 0 h)



Parametre tvorby trombínu

Dabigatran má výrazné účinky na parametre endogénneho trombínového potenciálu (ETP). Liečba idarucizumabom normalizovala pomer času oneskorenia trombínu (*lag time*) aj pomer času do dosiahnutia maxima (*time to peak*) k východiskovým hodnotám, hodnotené po 0,5 hodine až 12 hodinách od ukončenia infúzie idarucizumabu. Samotný idarucizumab nepreukázal žiadny prokoagulačný účinok meraný ako ETP. To naznačuje, že idarucizumab nemá žiadny protrombotický účinok.

Opätovné podanie dabigatran-etexilátu

24 hodín po infúzii idarucizumabu viedlo opakované podanie dabigatran-etexilátu k očakávanej antikoagulačnej aktivite.

Predklinická farmakodynamika

Pri ošípaných bol vykonaný model traumy s použitím tupého zranenia pečene po podaní dabigatranu na dosiahnutie supratherapeutických koncentrácií predstavujúcich približne 10-násobok ľudských plazmatických hladín. Idarucizumab účinne a rýchlo reverzoval život ohrozujúce krvácanie do 15 minút po injekcii. Všetky ošípané prežili pri dávkach idarucizumabu približne 2,5 a 5 g. Bez idarucizumabu bola mortalita antikoagulovanej skupiny 100 %.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Boli vykonané tri randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované štúdie fázy I u 283 jedincov (224 liečených idarucizumabom) na zhodnotenie bezpečnosti, účinnosti, tolerovateľnosti, farmakokinetiky a farmakodynamiky idarucizumabu, podávaného samostatne alebo po podaní dabigatran-etexilátu. Skúmaná populácia sa skladala zo zdravých jedincov a jedincov vykazujúcich špecifickú populačnú charakteristiku, ktorá pokrývala vek, telesnú hmotnosť, rasu, pohlavie a poruchu funkcie obličiek. V týchto štúdiách boli dávky idarucizumabu v rozsahu od 20 mg do 8 g a trvanie infúzie sa pohybovalo od 5 minút do 1 hodiny.

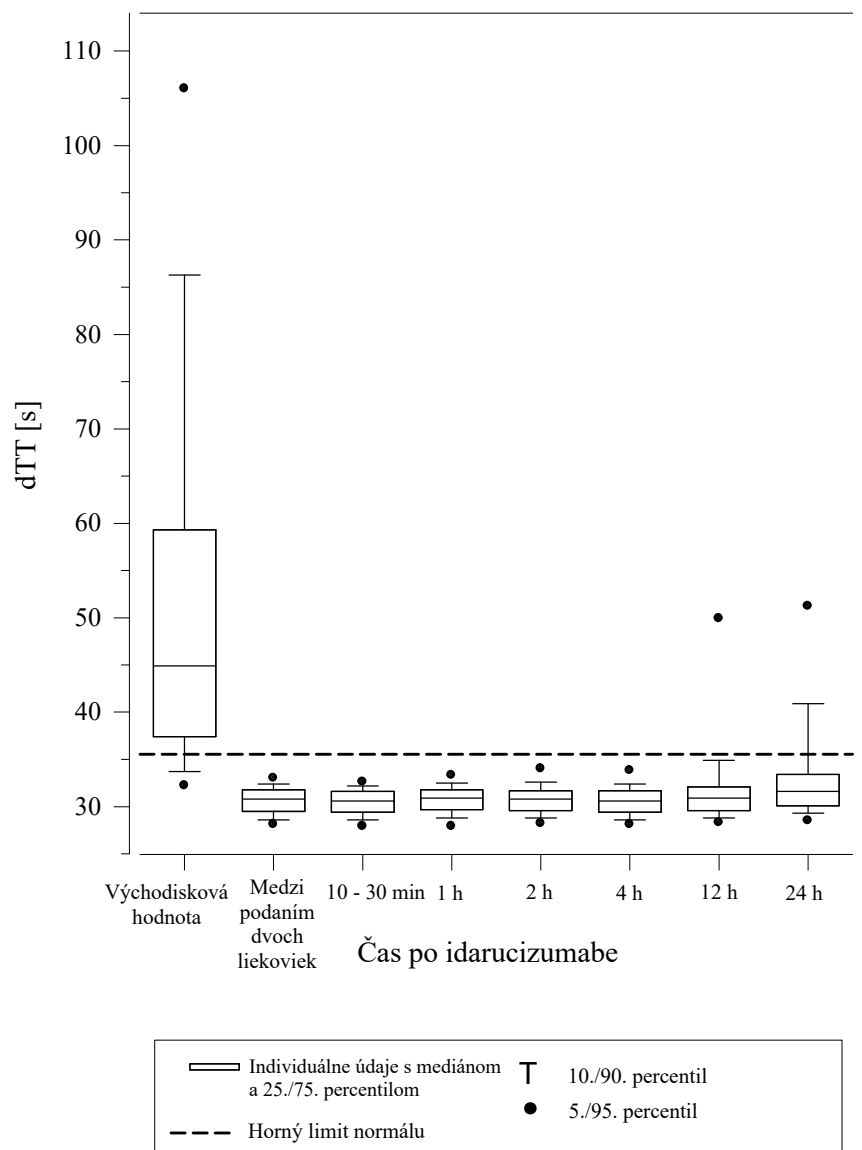
Reprezentatívne hodnoty pre farmakokinetické a farmakodynamické parametre boli stanovené na základe zdravých jedincov vo veku 45 až 64 rokov, ktorí dostávali 5 g idarucizumabu (pozri časti 5.1 a 5.2).

Bola vykonaná jedna prospektívna, otvorená, nerandomizovaná, nekontrolovaná štúdia (RE-VERSE AD) na preskúmanie liečby dospelých pacientov, u ktorých sa prejavuje život ohrozujúce alebo nekontrolované krvácanie súvisiace s podávaním dabigatranu (skupina A) alebo vyžadujú neodkladný chirurgický výkon alebo urgentné zákroky (skupina B). Primárnym koncovým ukazovateľom bola maximálna percentuálna reverzia antikoagulačného účinku dabigatranu v priebehu 4 hodín po podaní idarucizumabu na základe stanovenia dTT alebo ECT centrálnym laboratóriom. Kľúčovým sekundárnym koncovým ukazovateľom bolo obnovenie hemostázy.

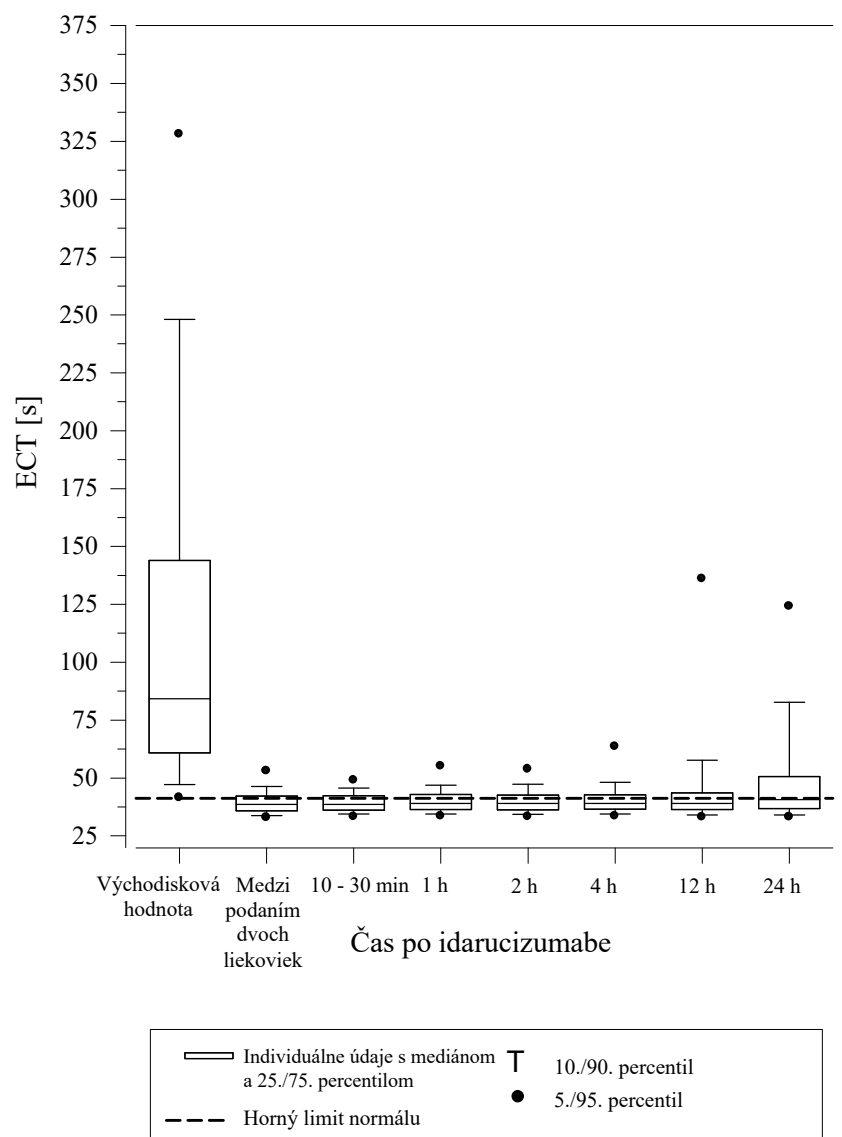
Štúdia RE-VERSE AD zahŕňala údaje od 503 pacientov: 301 pacientov so závažným krvácaním (skupina A) a 202 pacientov vyžadujúcich urgentný zákrok/chirurgický výkon (skupina B). Približne polovica pacientov v každej skupine boli muži. Medián veku bol 78 rokov a medián klírensu kreatinínu (CrCl) bol 52,6 ml/min. 61,5 % pacientov v skupine A a 62,4 % pacientov v skupine B bolo liečených 110 mg dabigatranu dvakrát denne.

Reverzia bola hodnotiteľná len u tých pacientov, ktorí pred liečbou idarucizumabom vykazovali predĺžené koagulačné časy. Väčšina pacientov v skupine A i B dosiahla úplnú reverziu antikoagulačného účinku dabigatranu (dTT: 98,7 %; ECT: 82,2 %; aPTT: 92,5 % hodnotiteľných pacientov, v uvedenom poradí) počas prvých 4 hodín po podaní 5 g idarucizumabu. Reverzný účinok bol zreteľný okamžite po podaní.

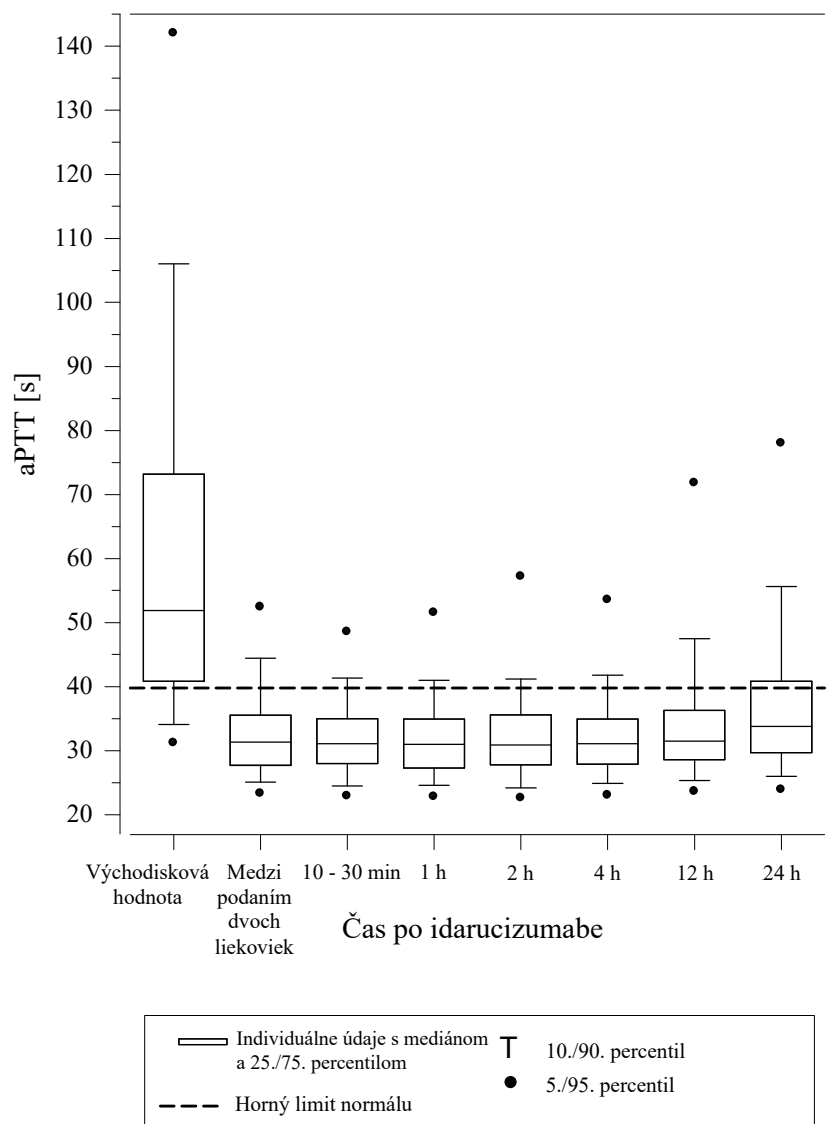
Obrázok 4 – Reversia predĺženého času zrážania navodeného dabigatranom určená podľa dTT u pacientov zo štúdie RE-VERSE AD (N = 487)



Obrázok 5 – Reverzia predĺženého času zrážania navodeného dabigatranom určená podľa ECT u pacientov zo štúdie RE-VERSE AD (N = 487)



Obrázok 6 – Reverzia predĺženého času zrážania navodeného dabigatranom určená podľa aPTT u pacientov zo štúdie RE-VERSE AD (N = 486)



Obnovenie hemostázy sa dosiahlo u 80,3 % hodnotiteľných pacientov trpiacich závažným krvácaním a normálna hemostáza bola pozorovaná u 93,4 % pacientov, ktorí vyžadovali urgentný zákrok.

Z celkového počtu 503 pacientov, 101 pacientov zomrelo. Každé z týchto úmrtí je možné považovať za komplikáciu primárnej udalosti alebo ho spájať so súbežne prítomnými ochoreniami. Trombotické príhody boli hlásené u 34 pacientov (23 z 34 pacientov neboli na antitrombotickej liečbe v čase výskytu príhody) a v každom z týchto prípadov je možné trombotickú príhodu spojiť s existujúcim ochorením pacienta. Boli hlásené mierne príznaky novej precitlivenosti (pyrexia, bronchospazmus, hyperventilácia, vyrážka alebo žihľavka). Nebolo možné stanoviť kauzálny vzťah k idarucizumabu.

Pediatrická populácia

Jedna pediatrická pacientka bola zahrnutá do otvoreného skúšania bezpečnosti s jednou dávkou s intravenóznym podaním idarucizumabu. Do skúšania boli zahrnutí pediatrickí pacienti z klinických skúšaní s dabigatran-etexilátom na liečbu a sekundárnu prevenciu venózne tromboembólie (VTE). Na zahrnutie do skúšania sa u pacientov vyžadovala rýchla reverzia antikoagulačného účinku dabigatranu. Pacient (vo veku 16 až <18 rokov) bol liečený dabigatran-etexilátom ako sekundárna prevencia VTE kvôli prítomnosti klinického rizikového faktora. Udalosť krvácania si vyžadovala chirurgický výkon a adekvátnu hemostázu. Výsledkom liečby 5 g idarucizumabu bola rýchla a úplná reverzia antikoagulačného účinku dabigatranu. Farmakokinetika idarucizumabu a jeho účinky na farmakodynamiku boli konzistentné s údajmi získanými u dospelých.

Imunogenicitá

Vzorky séra od 283 jedincov v štúdiách fázy I (224 dobrovoľníkov liečených idarucizumabom) a 501 pacientov boli pred liečbou a po nej testované na protilátky proti idarucizumabu. Približne u 12 % (33/283) jedincov fázy I a 3,8 % (19/501) pacientov sa zistili protilátky so skríženou reaktivitou na idarucizumab, existujúce už pred podaním lieku. Nepozoroval sa žiadny vplyv na farmakokinetiku alebo na reverzný účinok idarucizumabu ani reakcie z precitlivenosti.

U 4 % jedincov (10/224) fázy I a 1,6 % (8/501) pacientov sa pozorovali pravdepodobne pretrvávajúce protilátky proti idarucizumabu s nízkymi titrami vzniknuté v súvislosti s liečbou, čo naznačuje nízky imunogénny potenciál idarucizumabu. V podskupine 6 jedincov fázy I bol idarucizumab podaný druhýkrát, dva mesiace po prvom podaní. U týchto jedincov sa pred druhým podaním nezistili žiadne protilátky proti idarucizumabu. U jedného jedinca sa po druhom podaní zistili protilátky proti idarucizumabu vzniknuté v súvislosti s liečbou. Deviatim pacientom bola podaná opätovná dávka idarucizumabu. Všetkým 9 pacientom bola opätovná dávka podaná do 6 dní po podaní prvej dávky idarucizumabu. Žiaden z pacientov, ktorým bola podaná opätovná dávka idarucizumabu, nemal pozitívny výsledok testu na protilátky proti idarucizumabu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika idarucizumabu bola skúmaná u 224 jedincov v štúdiách fázy I, z ktorých sa uvádzajú údaje pre reprezentatívnu podskupinu 6 zdravých jedincov vo veku 45 až 64 rokov, ktorí dostávali dávku 5 g ako intravenóznú infúziu.

Distribúcia

Idarucizumab vykazoval viacfázovú dispozičnú kinetiku a obmedzenú extravaskulárnu distribúciu. Po intravenózne infúzii 5 g dávky bol geometrický priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave (V_{dss}) 8,9 l (geometrický koeficient variácie (gCV) 24,8 %).

Biotransformácia

Bolo opísaných niekoľko ciest, ktoré môžu prispievať k metabolizmu protilátok. Všetky tieto cesty zahŕňajú biodegradáciu protilátky na menšie molekuly, t. j. malé peptidy alebo aminokyseliny, ktoré sa potom reabsorbujú a začlenia do celkovej syntézy bielkovín.

Eliminácia

Idarucizumab bol rýchlo eliminovaný s celkovým klírensom 47,0 ml/min (gCV 18,4 %), začiatočným polčasom ($t_{1/2}$) 47 minút (gCV 11,4 %) a terminálnym $t_{1/2}$ 10,3 h (gCV 18,9 %). Po intravenóznom podaní 5 g idarucizumabu bolo v moči znovuzískaných 32,1 % (gCV 60,0 %) dávky v rámci odberového obdobia 6 hodín a menej ako 1 % v nasledujúcich 18 hodinách. Predpokladá sa, že zvyšná časť dávky sa eliminuje prostredníctvom katabolizmu proteínov, hlavne v obličkách.

Po liečbe idarucizumabom bola pozorovaná proteinúria. Prechodná proteinúria je fyziologická reakcia na prebytok proteínov prechádzajúcich obličkami po bolusovej/krátkodobej intravenózne aplikácii 5 g idarucizumabu. Prechodná proteinúria zvyčajne dosahuje svoj vrchol približne 4 hodiny po podaní idarucizumabu a normalizuje sa v priebehu 12 - 24 hodín. V ojedinelých prípadoch prechodná proteinúria pretrvávala dlhšie ako 24 hodín.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

V štúdiách fázy I sa Praxbind skúmal u jedincov s klírensom kreatinínu v rozsahu od 44 do 213 ml/min. Jedinci s klírensom kreatinínu nižším ako 44 ml/min neboli vo fáze I skúmaní. Celkový klírens bol v porovnaní so zdravými jedincami nižší v závislosti od stupňa poruchy funkcie obličiek, čo viedlo k zvýšenej expozícii idarucizumabu.

Na základe farmakokinetických údajov od 347 pacientov s rôznymi stupňami funkcie obličiek (medián CrCl 21 - 99 ml/min) sa odhaduje, že priemerná expozícia idarucizumabu (plocha pod krivkou koncentrácie-času (AUC_{0-24h})) sa zvýši o 38 % u pacientov s miernou (CrCl 50 - < 80 ml/min), o 90 % u pacientov so stredne závažnou (30 - < 50 ml/min) a o 146 % u pacientov so závažnou (0 - < 30 ml/min) poruchou funkcie obličiek. Keďže dabigatran sa taktiež primárne vylučuje obličkami, pri zhoršení funkcie obličiek sa pozorujú aj nárasty expozície dabigatranu.

Na základe týchto údajov a rozsahu reverzie antikoagulačného účinku dabigatranu u pacientov, poškodenie funkcie obličiek neovplyvňuje reverzný účinok idarucizumabu.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Nepozoroval sa vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku idarucizumabu, ktorý bol posudzovaný podľa poškodenia pečene stanoveného podľa zvýšených hodnôt testov pečeňových funkcií.

Idarucizumab sa skúmal u 58 pacientov s rôznym stupňom poruchy funkcie pečene. V porovnaní s 272 pacientmi bez poruchy funkcie pečene sa medián AUC idarucizumabu zmenil u pacientov so zvýšenými hladinami AST/ALT na úrovni 1 až < 2-násobku horného limitu normálu (*upper limit of normal*, ULN) (N = 34) o -6 %, na úrovni 2 až < 3-násobku ULN (N = 3) o 37 % a na úrovni > 3-násobku ULN (N = 21) o 10 %. Na základe farmakokinetických údajov od 12 pacientov s ochorením pečene sa v porovnaní s pacientmi bez ochorenia pečene hodnota AUC idarucizumabu zvýšila o 10 %.

Staršie osoby/pohlavie/rasa

Na základe populačných farmakokinetických analýz nemajú vek, pohlavie ani rasa klinicky významný vplyv na farmakokinetiku idarucizumabu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe štúdií toxicity po opakovanej dávke podávanej potkanom počas až 4 týždňov a opiciam počas až 2 týždňov neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Farmakologické štúdie bezpečnosti nepreukázali žiadne účinky na respiračný, centrálny nervový ani kardiovaskulárny systém.

Štúdie na vyhodnotenie mutagénneho alebo karcinogénneho potenciálu idarucizumabu sa neuskutočnili. Na základe mechanizmu účinku a charakteristiky proteínov sa neočakávajú žiadne karcinogénne ani genotoxické účinky.

Štúdie na vyhodnotenie potenciálnych reprodukčných účinkov idarucizumabu sa neuskutočnili. V štúdiách toxicity po opakovanej intravenózne dávke podávanej potkanom počas až 4 týždňov a opiciam počas až 2 týždňov sa v reprodukčných tkanivách ani jedného pohlavia nezistili žiadne účinky súvisiace s liečbou. Okrem toho v štúdiu skríženej reaktivity s tkanivami nebol pozorovaný žiadny idarucizumab viažuci sa na ľudské reprodukčné tkanivá. Z tohto dôvodu predklinické výsledky nenaznačujú riziko pre fertilitu alebo embryonálny/fetálny vývoj.

Po intravenóznom alebo paravenóznom podaní idarucizumabu sa nepozorovalo žiadne lokálne podráždenie krvnej cievy. Liek obsahujúci idarucizumab nezapríčinil hemolýzu plnej ľudskej krvi in vitro.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

octan sodný, trihydrát (E262)
kyselina octová (E260, na úpravu pH)
sorbitol (E420)
polysorbát 20 (E432)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Chemická a fyzikálna stabilita idarucizumabu počas používania bola preukázaná počas 6 hodín pri izbovej teplote (do 30 °C) po otvorení injekčnej liekovky.

Z mikrobiologického hľadiska sa musí liek použiť okamžite po otvorení, pokiaľ spôsob otvorenia nevyhlási riziko mikrobiálnej kontaminácie. Pokiaľ sa liek nepoužije okamžite, za dobu a podmienky uchovávaného otvoreného lieku zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Pred použitím sa neotvorená injekčná liekovka môže uchovávať pri izbovej teplote (do 30 °C) po dobu maximálne 48 hodín za predpokladu, že sa skladuje v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Roztok sa nemá vystavovať svetlu na viac než 6 hodín (v neotvorenej injekčnej liekovke a/alebo počas používania).

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

50 ml roztok v sklenených injekčných liekovkách (sklo typu I), so zátkou z butylovej gumy, hliníkovým viečkom a štítkom s integrovaným uškom na zavesenie.

Veľkosť balenia 2 injekčné liekovky.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Parenterálne lieky, ako napríklad Praxbind, treba pred podaním vizuálne skontrolovať z hľadiska prítomnosti častíc a zmeny farby.

Praxbind sa nesmie miešať s inými liekmi. Na podanie Praxbindu sa môže použiť už existujúca intravenózna linka. Linka sa pred infúziou a po jej skončení musí prepláchnuť injekčným roztokom 0,9 % roztoku chloridu sodného (9 mg/ml). Cez rovnaký intravenózný vstup sa nemá paralelne podávať žiadna iná infúzia.

Praxbind je len na jednorazové použitie a neobsahuje konzervačné látky (pozri časť 6.3).

Nepozorovali sa žiadne inkompatibility medzi Praxbindom a polyvinylchloridovými, polyetylénovými alebo polyuretánovými infúznymi súpravami alebo polypropylénovými injekčnými striekačkami.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim nad Rýnom

Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1056/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. novembra 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. júla 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Posledná revízia textu: máj 2021

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.