

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Praxbind 2,5 g/50 ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje idarucizumabum 50 mg.

Jedna injekční lahvička obsahuje idarucizumabum 2,5 g v 50 ml.

Idarucizumab je vyráběný rekombinantní DNA technologií za použití ovariálních buněk čínského křečička.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje 2 g sorbitolu a 25 mg sodíku v 50 ml (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok

Čirý až mírně opalizující, bezbarvý až mírně nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Praxbind je specifický přípravek k reverzi účinku dabigatranu a je indikován u dospělých pacientů léčených přípravkem Pradaxa (dabigatran-etexilát) v situacích, kdy je třeba urychleně zvrátit jeho antikoagulační účinky:

- při neodkladných chirurgických/urgentních výkonech,
- při život ohrožujícím nebo nekontrolovaném krvácení.

4.2 Dávkování a způsob podání

Omezeno pouze pro použití v nemocnici.

Dávkování

Doporučená dávka je 5 g idarucizumabu (2 injekční lahvičky po 2,5 g/50 ml).

U podskupiny pacientů byl pozorován opětovný výskyt plazmatické koncentrace nevázaného dabigatranu a zároveň prodloužení hodnot koagulačních testů až 24 hodin po podání idarucizumabu (viz bod 5.1).

Podání druhé 5g dávky idarucizumabu lze zvážit v těchto situacích:

- rekurence klinicky významného krvácení spolu s prodloužením doby srážení krve;
- pokud by potenciální obnovení krvácení bylo život ohrožující a zjistí se prodloužená doba srážení krve;
- pokud pacienti vyžadují další neodkladný chirurgický/urgentní výkon a vykazují prodlouženou dobu srážení krve.

Relevantními koagulačními parametry jsou aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), dilutovaný trombinový čas (dTT) nebo ekarinový koagulační čas (ECT) (viz bod 5.1).

Maximální denní dávka nebyla hodnocena.

Znovuzahájení antitrombotické terapie

Léčbu přípravkem Pradaxa (dabigatran-etexilát) lze znovu zahájit 24 hodin po podání idarucizumabu, pokud je pacient klinicky stabilní a bylo dosaženo odpovídající hemostázy.

Po podání idarucizumabu lze kdykoli zahájit jinou antitrombotickou terapii (např. nízkomolekulární heparin), pokud je pacient klinicky stabilní a bylo dosaženo odpovídající hemostázy.

Bez antitrombotické léčby jsou pacienti vystaveni riziku trombózy vzhledem k jejich základnímu onemocnění nebo zdravotnímu stavu.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Pacienti ve věku 65 let a více nevyžadují žádnou úpravu dávky (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin nevyžadují žádnou úpravu dávky. Porucha funkce ledvin neovlivnila reverzní účinek idarucizumabu (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce jater

Pacienti s poruchou funkce jater nevyžadují žádnou úpravu dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Praxbind u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.1.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Praxbind (2 injekční lahvičky po 2,5 g/50 ml) se podává intravenózně jako dvě po sobě následující infuze, každá v délce 5 až 10 minut, nebo jako bolusová injekce.

Další pokyny k použití a zacházení viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Žádné.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Idarucizumab se specificky váže na dabigatran a ruší jeho antikoagulační účinek. Neruší účinky jiných antikoagulancií (viz bod 5.1).

Léčbu přípravkem Praxbind lze kombinovat se standardními podpůrnými opatřeními, která jsou z medicínského hlediska považována za vhodná.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersenzitivita

Riziko použití přípravku Praxbind u pacientů se známou hypersenzitivitou (např. anafylaktoidní reakcí) na idarucizumab nebo na kteroukoli pomocnou látku je třeba pečlivě zvážit oproti potenciálnímu přínosu této neodkladné léčby. Pokud dojde k anafylaktické reakci nebo jiné závažné alergické reakci, je třeba přípravek Praxbind okamžitě vysadit a zahájit vhodnou léčbu.

Hereditární intolerance fruktózy

Doporučená dávka přípravku Praxbind obsahuje 4 g sorbitolu jako pomocnou látku. U pacientů s hereditární intolerancí fruktózy je parenterální podávání sorbitolu spojováno s hlášenými hypoglykemií, hypofosfatemí, metabolické acidózy, zvýšené hladiny kyseliny močové, akutního jaterního selhání s narušením exkrečních a syntetických funkcí a úmrtí. Proto se u pacientů s hereditární intolerancí fruktózy musí riziko léčby přípravkem Praxbind zvážit oproti potenciálnímu přínosu takové neodkladné léčby. Pokud je přípravek Praxbind podáván těmto pacientům, je nutné zintenzivnit lékařskou péči během expozice přípravku Praxbind a během 24 hodin po ní.

Tromboembolické příhody

Pacienti léčení dabigatranem mají základní onemocnění, která je predisponují k tromboembolickým příhodám. Reverse účinků léčby dabigatranem vystavuje pacienty riziku trombózy vzhledem k jejich základnímu onemocnění. Aby se toto riziko snížilo, je třeba zvážit obnovení antikoagulační léčby hned, jakmile to bude z medicínského hlediska vhodné (viz bod 4.2).

Vyšetření bílkovin v moči

Praxbind způsobuje přechodnou proteinurii jako fyziologickou reakci na nadbytek bílkovin procházejících ledvinami po bolusové/krátkodobé intravenózní aplikaci 5 g idarucizumabu (viz bod 5.2). Při vyšetření moči je třeba vzít v úvahu, že přechodná proteinurie nesevědí o poškození ledvin.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 50 mg sodíku v jedné dávce, což odpovídá 2,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné formální studie interakcí přípravku Praxbind a jiných léčivých přípravků. Vzhledem k farmakokinetickým vlastnostem a vysoké specifitě vazby na dabigatran se klinicky relevantní interakce s jinými léčivými přípravky považují za nepravděpodobné.

Předklinický výzkum neprokázal u idarucizumabu žádné interakce s

- volumexpandéry;
- koncentráty koagulačního faktoru, např. koncentráty protrombinového komplexu (PCC, např. se 3 faktory a se 4 faktory), aktivované PCC (aPCC) a rekombinantní faktor VIIa;

- jinými antikoagulancii (např. inhibitory trombinu jinými než dabigatran, inhibitory faktoru Xa včetně nízkomolekulárního heparinu, antagonisty vitamínu K, heparinem). Idarucizumab tedy nezvrátí účinky jiných antikoagulancí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání idarucizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční a vývojové toxicity nebyly vzhledem k charakteru a zamýšlenému klinickému použití léčivého přípravku provedeny. Přípravek Praxbind lze použít v těhotenství, pokud očekávaný klinický přínos převáží potenciální rizika.

Kojení

Není známo, zda se idarucizumab/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Fertilita

Údaje o účinku idarucizumabu na fertilitu nejsou k dispozici (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinické studii fáze III byla bezpečnost přípravku Praxbind hodnocena u 503 pacientů, kteří nekontrolovaně krváceli nebo potřebovali neodkladný chirurgický nebo urgentní výkon a byli léčeni přípravkem Pradaxa (dabigatran-etexilát), a rovněž u 224 dobrovolníků v klinických studiích fáze I. Jeden pediatrický pacient byl léčen v kontextu hodnocení bezpečnosti u pediatrické populace. Dále bylo 359 pacientů zařazeno do globálního programu sledujícího podávání idarucizumabu, jehož cílem bylo shromáždit údaje o způsobech používání v reálných podmínkách.

Nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nejsou žádné klinické zkušenosti s předávkováním idarucizumabem.

Nejvyšší jednotlivá dávka idarucizumabu studovaná u zdravých subjektů byla 8 g. U této skupiny nebyly identifikovány žádné bezpečnostní signály.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: všechny jiné terapeutické přípravky, antidota, ATC kód: V03AB37

Mechanismus účinku

Idarucizumab je specifická látka k reverzi účinku dabigatranu. Je to fragment humanizované monoklonální protilátky (Fab), který se s velmi vysokou afinitou váže na dabigatran; afinita jeho vazby je přibližně 300násobně vyšší než vazebná afinita dabigatranu na trombin. Komplex idarucizumab-dabigatran se vyznačuje rychlou asociací a extrémně pomalou disociací, proto je velmi stabilní. Idarucizumab se silně a specificky váže na dabigatran a jeho metabolity a neutralizuje jejich antikoagulační účinek.

Farmakodynamické účinky

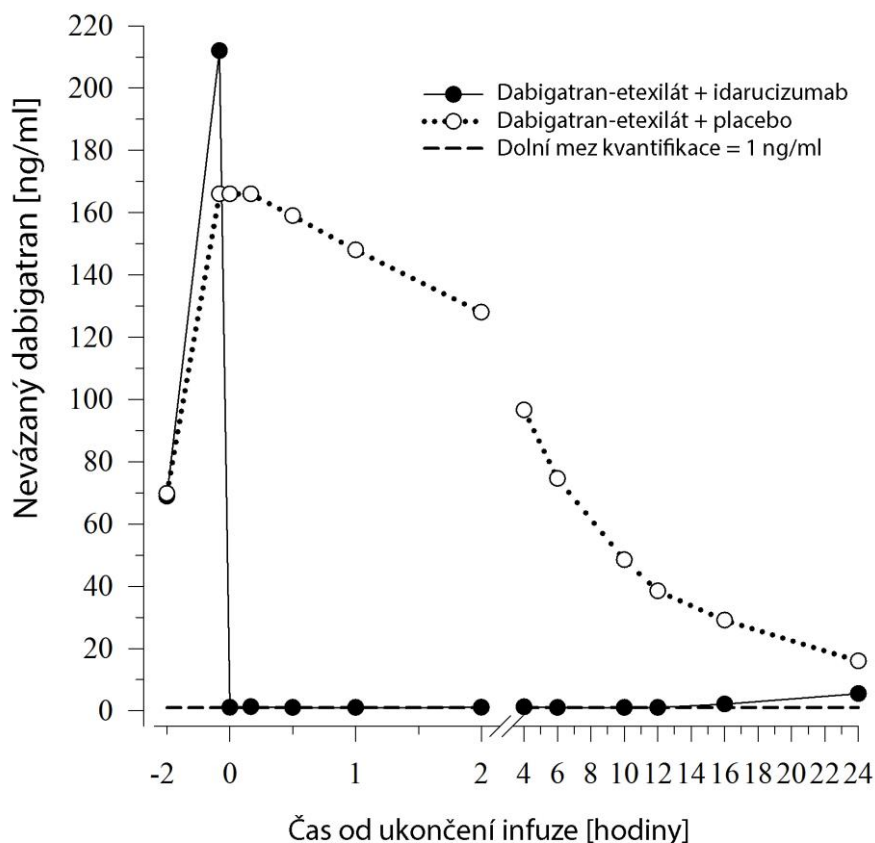
Farmakodynamika idarucizumabu po podání dabigatran-etexilátu byla hodnocena u 141 subjektů ve studiích fáze I, v jejichž rámci byly hlášeny údaje pro reprezentativní podskupinu 6 zdravých subjektů ve věku 45 až 64 let, kterým byla podána dávka 5 g formou intravenózní infuze. Medián vrcholové expozice dabigatranu u hodnocených zdravých subjektů byl v rozmezí podávání 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně pacientům.

Účinek idarucizumabu na expozici a antikoagulační působení dabigatranu

Okamžitě po podání idarucizumabu se plazmatická koncentrace nevázaného dabigatranu snížila o více než 99 %, čímž bylo dosaženo hladiny bez antikoagulační aktivity.

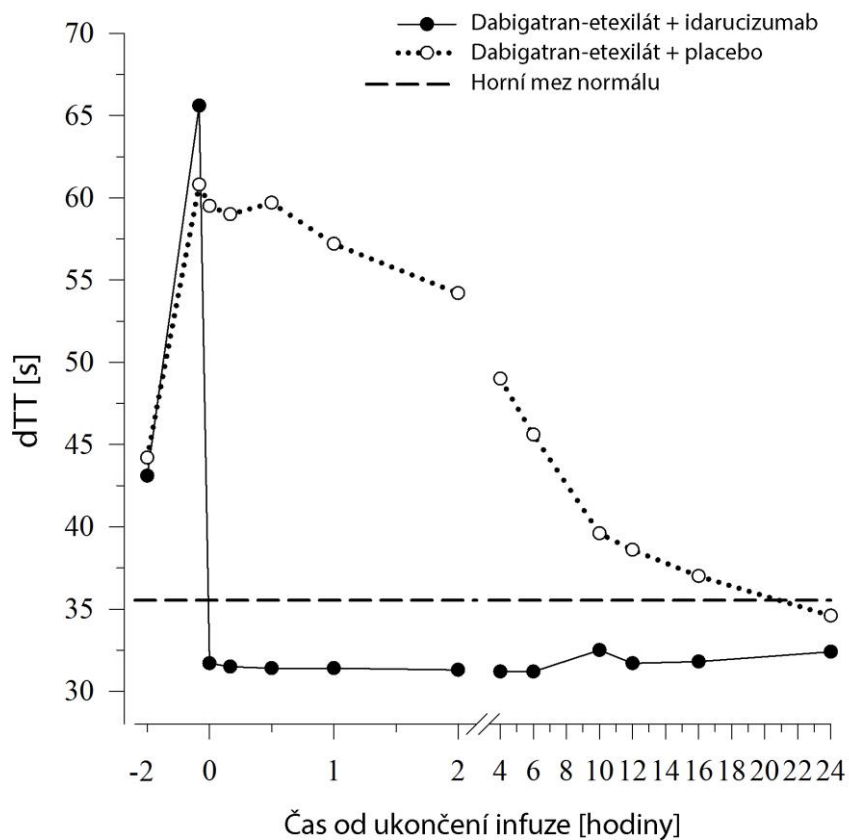
Většina pacientů vykazala reverzi koncentrace dabigatranu v plazmě přetrvávající až 12 hodin (≥ 90 %). U podskupiny pacientů byla zjištěna rekurence plazmatické hladiny nevázaného dabigatranu a souběžné zvýšení hodnot koagulačních časů; možnou příčinou je redistribuce dabigatranu z periferie. Došlo k tomu během 1–24 hodin po podání idarucizumabu, a to zejména v časových bodech ≥ 12 hodin.

Obrázek 1 – Hladina nevázaného dabigatranu v plazmě u reprezentativní skupiny zdravých subjektů (podání idarucizumabu nebo placebo v 0 h)

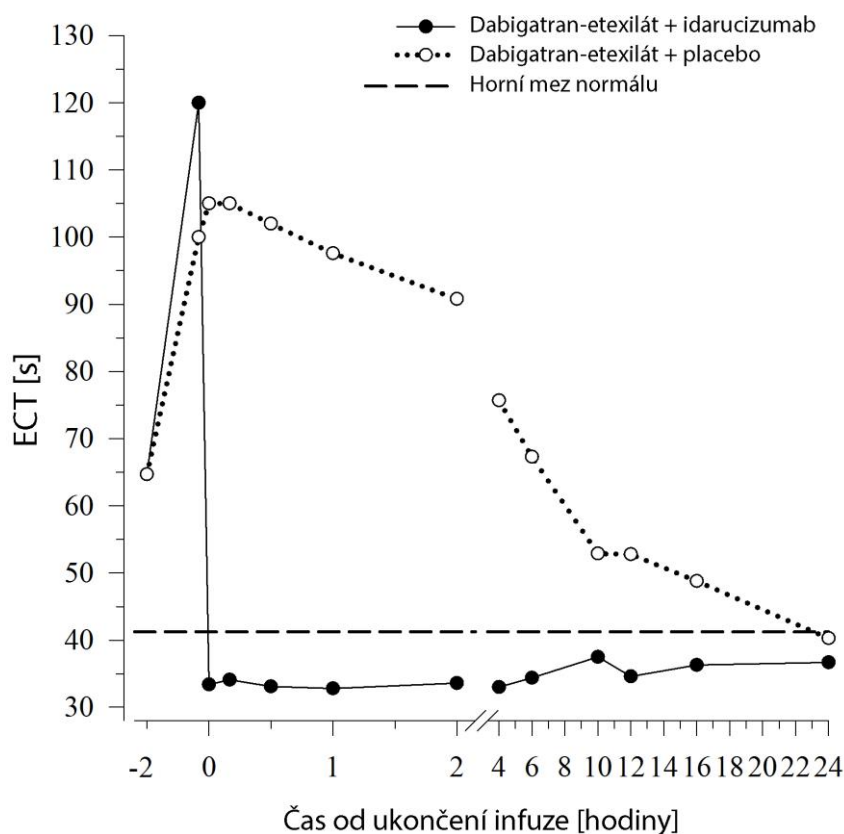


Dabigatran prodlužuje dobu srážení ukazatelů koagulace, jako je např. dTT, TT, aPTT a ECT, což dává přibližnou představu o intenzitě antikoagulace. Hodnota v normálním rozmezí po podání idarucizumabu udává, že pacient již není antikoagulován. Hodnota nad normálním rozmezím může značit zbytkový aktivní dabigatran nebo jiné klinické stavy, např. přítomnost jiných léčivých látek nebo transfuzní koagulopatii. Tyto testy byly použity k vyhodnocení antikoagulačního účinku dabigatranu. Úplná a trvalá reverze prodloužení doby srážení indukovaného dabigatranem byla zjištěna okamžitě po infuzi idarucizumabu a přetrvávala po celou dobu sledování, tedy nejméně 24 h.

Obrázek 2 – Reverze prodloužení doby srážení indukovaného dabigatranem stanovená podle dTT u reprezentativní skupiny zdravých subjektů (podání idarucizumabu nebo placebo v 0 h)



Obrázek 3 – Reverze prodloužení doby srážení indukovaného dabigatranem stanovená podle ECT u reprezentativní skupiny zdravých subjektů (podání idarucizumabu nebo placebo v 0 h)



Parametry generování trombinu

Dabigatran výrazně ovlivňuje parametry endogenního potenciálu trombinu (ETP). Léčba idarucizumabem normalizovala jak poměr „lag time generování trombinu“ (čas od iniciace k prvnímu detekovatelnému generování trombinu), tak poměr času potřebného k dosažení maximální koncentrace vůči výchozím hodnotám při stanovení za 0,5 až 12 hodin po ukončení infuze idarucizumabu. Samotný idarucizumab nevykazoval žádný prokoagulační účinek měřený jako ETP. To naznačuje, že idarucizumab nemá žádný protrombotický účinek.

Opakované podání dabigatran-etexilátu

Opakované podání dabigatran-etexilátu 24 hodin po infuzi idarucizumabu vedlo k očekávanému antikoagulačnímu účinku.

Předklinická farmakodynamika

Byl proveden model traumatu u prasat při použití tupého poranění jater po podání dabigatranu, kterým bylo dosaženo supratherapeutické koncentrace přibližně 10násobně přesahující hladiny v lidské plazmě. Idarucizumab účinně a rychle zvrátil život ohrožující krvácení do 15 minut po podání injekce. Při dávkách idarucizumabu přibližně 2,5 a 5 g přežila všechna prasata. Bez idarucizumabu byla mortalita u antikoagulované skupiny 100 %.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ke zhodnocení bezpečnosti, účinnosti, snášenlivosti, farmakokinetiky a farmakodynamiky idarucizumabu při podání samostatně nebo po podání dabigatran-etexilátu byly provedeny tři randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie fáze I u 283 subjektů (224 léčených idarucizumabem). Hodnocená populace sestávala ze zdravých subjektů a subjektů se specifickými populačními parametry zahrnujícími věk, tělesnou hmotnost, rasu, pohlaví a poruchu funkce ledvin. Dávky idarucizumabu byly v těchto studiích v rozmezí od 20 mg do 8 g a délka infuze v rozmezí od 5 minut do 1 hodiny.

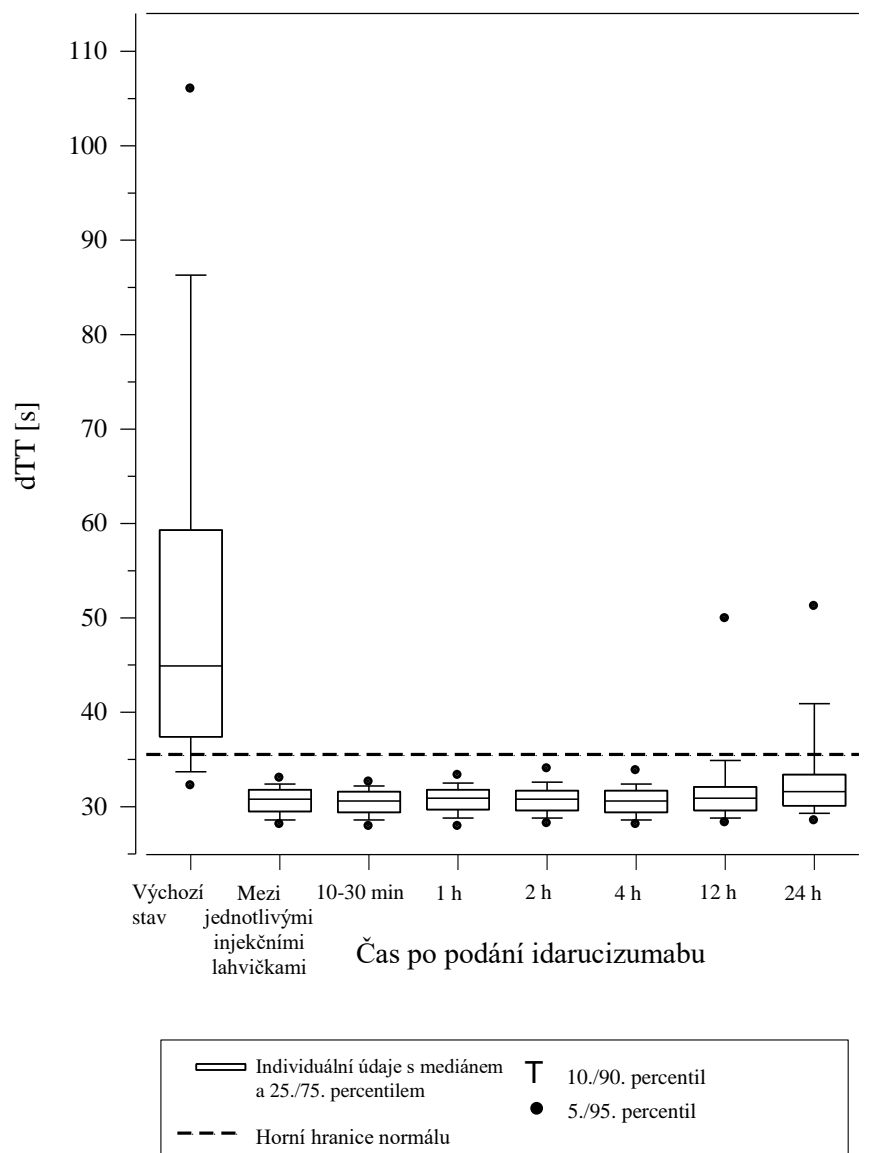
Reprezentativní hodnoty farmakokinetických a farmakodynamických parametrů byly stanoveny podle zdravých subjektů ve věku 45-64 let, kteří dostali 5 g idarucizumabu (viz body 5.1 a 5.2).

Byla provedena jedna prospektivní, otevřená, nerandomizovaná, nekontrolovaná studie (RE-VERSE AD), kterou se hodnotila léčba dospělých pacientů, u kterých došlo k život ohrožujícímu nebo nekontrolovanému krvácení, které souviselo s dabigatranem (skupina A), nebo kteří vyžadovali neodkladný chirurgický nebo urgentní výkon (skupina B). Primárním cílovým parametrem byla maximální procentuální reverze antikoagulačního účinku dabigatranu během 4 hodin od podání idarucizumabu na základě dTT nebo ECT stanovených centrální laboratoří. Klíčovým sekundárním cílovým parametrem bylo obnovení hemostázy.

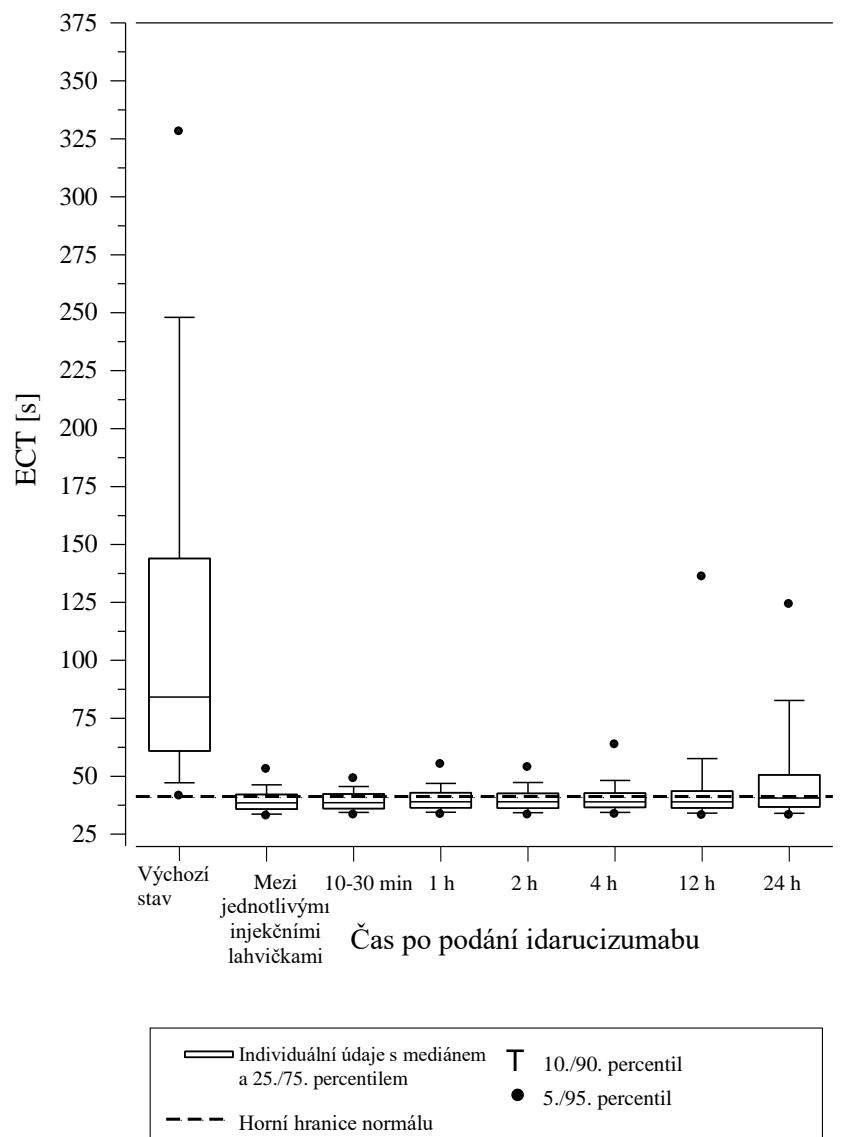
Studie RE-VERSE AD zahrnovala údaje od 503 pacientů: 301 pacientů se závažným krvácením (skupina A) a 202 pacientů, kteří vyžadovali neodkladný chirurgický/urgentní výkon (skupina B). Přibližně polovina pacientů v každé skupině byla mužského pohlaví. Medián věku byl 78 let a medián clearance kreatininu (CrCl) 52,6 ml/min. Dabigatranem v dávce 110 mg dvakrát denně bylo léčeno 61,5 % pacientů ve skupině A a 62,4 % pacientů ve skupině B.

Reverze byla hodnotitelná pouze u pacientů s prodlouženou dobou srážlivosti před léčbou idarucizumabem. U většiny pacientů ve skupině A i B bylo dosaženo úplné reverze antikoagulačního účinku dabigatranu (dTT: 98,7 %; ECT: 82,2 %; aPTT: 92,5 % hodnocených pacientů) během prvních 4 hodin po podání 5 g idarucizumabu. Projevy reverze účinku byly patrné okamžitě po podání.

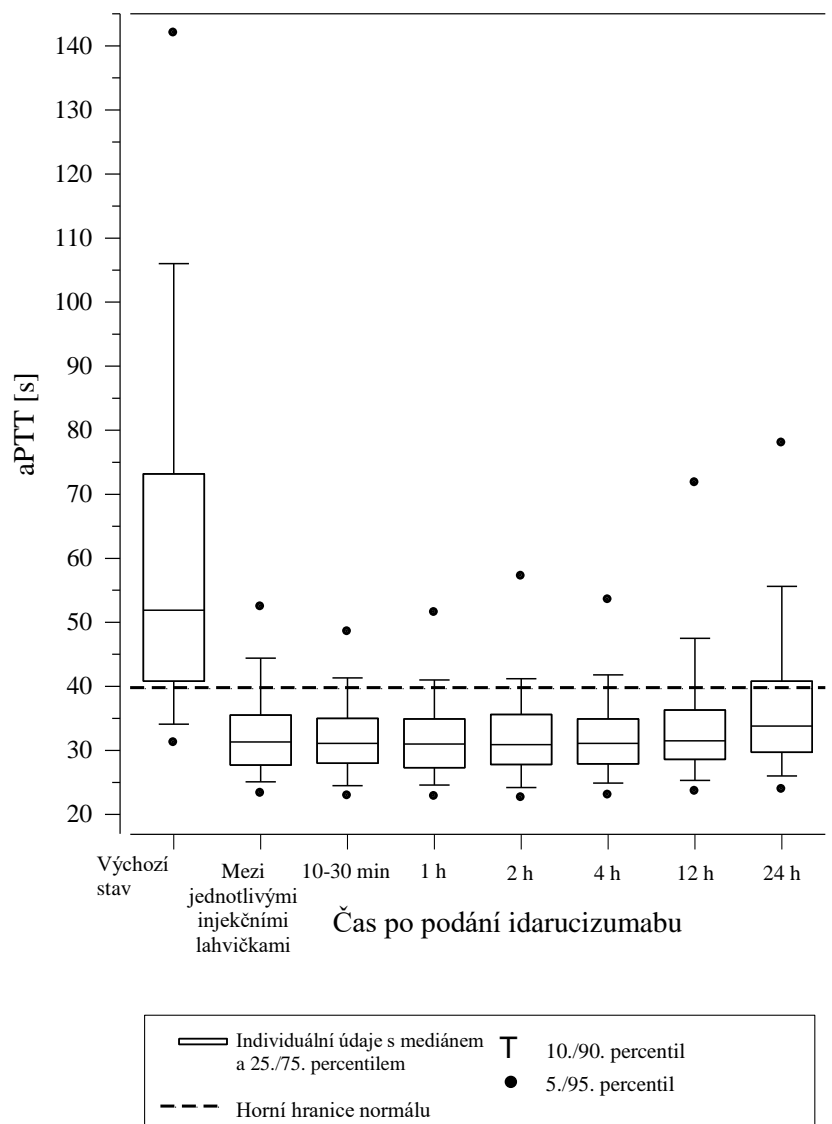
Obrázek 4 – Reverse prodloužení doby srážení způsobeného dabigatranem stanovená podle dTT u pacientů ve studii RE-VERSE AD (n = 487)



Obrázek 5 – Reverze prodloužení doby srážení způsobeného dabigatranem stanovená podle ECT u pacientů ve studii RE-VERSE AD (n = 487)



Obrázek 6 – Reverze prodloužení doby srážení způsobeného dabigatranem stanovená podle aPTT u pacientů ve studii RE-VERSE AD (n = 486)



Obnovení hemostázy bylo dosaženo u 80,3 % hodnotitelných pacientů se závažným krvácením a normální hemostázu vykazovalo 93,4 % pacientů, u kterých bylo třeba provést urgentní výkon.

Z celkového počtu 503 pacientů jich 101 zemřelo; všechna úmrtí souvisela buď s komplikacemi prvotní příhody nebo komorbiditami. Trombotické příhody byly hlášeny u 34 pacientů (23 ze 34 pacientů nebyla v okamžiku příhody podávána antitrombotická terapie) a ve všech těchto případech lze trombotickou příhodu přiřadit základnímu onemocnění pacienta. Byly hlášeny mírné příznaky potenciální hypersenzitivity (pyrexie, bronchospasmus, hyperventilace, vyrážka nebo pruritus). Nebylo možné stanovit kauzální vztah s idarucizumabem.

Pediatrická populace

Do otevřeného hodnocení bezpečnosti po intravenózním podání jednorázové dávky idarucizumabu byl zařazen jeden pediatrický pacient. Do tohoto hodnocení byli zařazeni pediatričtí pacienti z klinických hodnocení dabigatran-etexilátu při léčbě a sekundární prevenci žilní tromboembolie (VTE). Aby mohli být pacienti do hodnocení zařazeni, nezbytnou podmínkou u nich byla nutnost rychlé reverze antikoagulačního účinku dabigatranu. Pacient (ve věku 16-< 18 let) byl léčen dabigatran-etexilátem v rámci sekundární prevence VTE kvůli přítomnosti klinického rizikového faktoru. Krvácivá příhoda vyžadovala chirurgickou intervenci a adekvátní hemostázu. Léčba 5 g idarucizumabu měla za následek rychlou a úplnou reverzi antikoagulačního účinku dabigatranu. Farmakokinetika idarucizumabu a její účinky na farmakodynamiku byly shodné s údaji získanými u dospělých.

Imunogenita

Vzorky séra 283 subjektů v klinických studiích fáze I (224 dobrovolníků léčených idarucizumabem) a 501 pacientů byly před léčbou a po ní testovány na protilátky proti idarucizumabu. Preexistující protilátky se zkříženou reaktivitou na idarucizumab byly zjištěny u přibližně 12 % (33/283) subjektů ve fázi I a u 3,8 % (19/501) pacientů. Nebyl pozorován žádný dopad na farmakokinetiku ani reverzní účinek idarucizumabu; nebyly pozorovány ani hypersenzitivní reakce.

U 4 % (10/224) subjektů ve fázi I a u 1,6 % (8/501) pacientů byly zjištěny potenciálně perzistentní protilátky proti idarucizumabu s nízkými titry vyplývající z léčby, což naznačuje nízký imunogenní potenciál idarucizumabu. U podskupiny 6 subjektů ve fázi I byl idarucizumab podán podruhé dva měsíce po prvním podání. U těchto subjektů nebyly před druhým podáním detekovány žádné protilátky proti idarucizumabu. U jednoho subjektu byly po druhém podání detekovány protilátky proti idarucizumabu vyplývající z léčby. Devíti pacientům byl idarucizumab podán opakovaně. Všem 9 pacientům byl idarucizumab znovu podán během 6 dnů po první dávce idarucizumabu. Žádný z pacientů, jimž byl idarucizumab podán opakovaně, neměl pozitivní test na protilátky proti idarucizumabu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika idarucizumabu byla hodnocena u 224 subjektů ve studiích fáze I, přičemž prezentovány jsou údaje pro reprezentativní podskupinu 6 zdravých subjektů ve věku 45 až 64 let, kterým byla podána dávka 5 g formou intravenózní infuze.

Distribuce

Idarucizumab vykazoval multifázickou dispoziční kinetiku a omezenou extravaskulární distribuci. Po intravenózní infuzi dávky 5 g byl geometrický průměr distribučního objemu v ustáleném stavu (V_{dss}) 8,9 l (geometrický koeficient variace (gCV) 24,8 %).

Biotransformace

Bylo popsáno několik cest, které se mohou podílet na metabolismu protilátek. Všechny tyto cesty zahrnují biodegradaci protilátky na menší molekuly, tj. malé peptidy nebo aminokyseliny, které jsou následně reabsorbovány a inkorporovány do obecné syntézy bílkovin.

Eliminace

Idarucizumab byl rychle eliminován při celkové clearance 47,0 ml/min (gCV 18,4 %), počátečním poločasem ($t_{1/2}$) 47 minut (gCV 11,4 %) a terminálním $t_{1/2}$ 10,3 h (gCV 18,9 %). Po intravenózním podání dávky 5 g idarucizumabu bylo v moči nalezeno 32,1 % (gCV 60,0 %) dávky během odběrového období 6 hodin a méně než 1 % v následujících 18 hodinách. Předpokládá se, že zbývající část dávky se eliminuje prostřednictvím katabolismu bílkovin, zejména v ledvinách.

Po léčbě idarucizumabem byla zjištěna proteinurie. Přechodná proteinurie je fyziologická reakce na nadbytek bílkovin procházejících ledvinami po bolusové/krátkodobé intravenózní aplikaci 5 g idarucizumabu. Přechodná proteinurie obvykle dosáhla maxima přibližně 4 hodiny po podání idarucizumabu a normalizovala se v průběhu 12-24 hodin. V jednotlivých případech přechodná proteinurie přetrvávala více než 24 hodin.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Ve studiích fáze I byl přípravek Praxbind hodnocen u subjektů s clearance kreatininu v rozmezí 44 až 213 ml/min. Subjekty s clearance kreatininu pod 44 ml/min nebyly ve fázi I hodnoceny. V závislosti na stupni poruchy funkce ledvin byla celková clearance v porovnání se zdravými subjekty snížena, což vedlo ke zvýšené expozici idarucizumabu.

Na základě farmakokinetických údajů od 347 pacientů s různým stupněm funkce ledvin (medián CrCl 21 –99 ml/min) se odhaduje, že průměrná expozice idarucizumabu (plocha pod křivkou koncentrace-čas (AUC_{0-24h})) se zvyšuje o 38 % u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (CrCl 50 – < 80 ml/min), o 90 % u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (30 –< 50 ml/min) a o 146 % u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (0 –< 30 ml/min). Jelikož dabigatran je také primárně vylučován ledvinami, lze vidět zvýšení expozice dabigatranu také v závislosti na zhoršování funkce ledvin.

Na základě těchto údajů a míry reverze antikoagulačního účinku dabigatranu u pacientů nemá porucha funkce ledvin vliv na reverzní účinek idarucizumabu.

Pacienti s poruchou funkce jater

Nebylo zjištěno, že by porucha funkce jater, posouzená na základě jaterního poškození stanoveného podle zvýšených jaterních testů, měla vliv na farmakokinetiku idarucizumabu.

Idarucizumab byl zkoumán u 58 pacientů s různým stupněm poruchy funkce jater. V porovnání s 272 pacienty bez poruchy funkce jater došlo ke změně mediánu AUC idarucizumabu o -6 % u pacientů se zvýšenými hodnotami AST/ALT na 1 až < 2násobek horní hranice normy (ULN) (n = 34), o 37 % u pacientů se zvýšenými hodnotami AST/ALT na 2 až < 3násobek ULN (n = 3) a o 10 % u pacientů se zvýšenými hodnotami AST/ALT na > 3násobek ULN (n = 21). Na základě farmakokinetických údajů od 12 pacientů s onemocněním jater byla hodnota AUC idarucizumabu zvýšena o 10 % v porovnání s pacienty bez onemocnění jater.

Starší pacienti/pohlaví/rasa

Podle populačních farmakokinetických analýz neměly věk, pohlaví ani rasa žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku idarucizumabu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě studií toxicity po opakovaném podávání po dobu až 4 týdnů u potkanů a 2 týdnů u opic neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Farmakologické studie bezpečnosti neprokázaly žádné účinky na respirační, centrální nervový ani kardiovaskulární systém.

Studie k vyhodnocení mutagenního a karcinogenního potenciálu idarucizumabu nebyly provedeny. Na základě mechanismu účinku a vlastností bílkovin se neočekávají žádné karcinogenní ani genotoxické účinky.

Studie k vyhodnocení potenciálních účinků idarucizumabu na reprodukci nebyly provedeny. Studie toxicity po opakovaném intravenózním podávání dávek po dobu až 4 týdnů u potkanů a 2 týdnů u opic neodhalily v reprodukčních tkáních ani jednoho z pohlaví žádné účinky související s léčbou. Navíc nebyla zjištěna žádná vazba idarucizumabu na lidské reprodukční tkáně ve studii zkřížené reaktivity tkání. Předklinické výsledky tedy nepoukazují na riziko v oblasti fertility ani embryo-fetálního vývoje.

Po intravenózním ani paravenózním podání idarucizumabu nebylo zjištěno žádné místní podráždění krevní cévy. Struktura idarucizumabu nezpůsobovala hemolýzu lidské plné krve in vitro.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

trihdrát natrium-acetátu (E 262)
kyselina octová (E 260, pro úpravu pH)
sorbitol (E 420)
polysorbát 20 (E 432)
voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Chemická a fyzikální stabilita idarucizumabu po otevření před použitím byla prokázána na dobu 6 hodin při pokojové teplotě (až do 30 °C).

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření nevyloučí riziko mikrobiální kontaminace, přípravek má být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Neotevřenou injekční lahvičku lze před použitím uchovávat při pokojové teplotě (až do 30 °C) po dobu až 48 hodin, pokud je uchovávána v původním obalu, aby byla chráněna před světlem. Roztok nemá být vystaven světlu po dobu delší než 6 hodin (v neotevřené injekční lahvičce a/nebo po otevření před použitím).

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

50 ml roztoku ve skleněné injekční lahvičce (sklo třídy I) s butylovou pryžovou zátkou, hliníkovým víčkem a štítkem s integrovaným držákem.

Velikost balení je 2 injekční lahvičky.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

U parenterálních léčivých přípravků, jako je přípravek Praxbind, je před podáním nutné vizuálně zkontrolovat přítomnost pevných částic a změnu zbarvení.

Přípravek Praxbind nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky. K podání přípravku Praxbind lze použít stávající intravenózní linku. Linku je nutné před infuzí a po ní propláchnout 0,9% injekčním roztokem (9 mg/ml) chloridu sodného. Stejným intravenózním přístupem se nesmí současně podávat žádná jiná infuze.

Přípravek Praxbind je určen pouze pro jednorázové použití a neobsahuje konzervanty (viz bod 6.3).

Nebyly pozorovány inkompatibility mezi přípravkem Praxbind a polyvinylchloridovými, polyethylenovými ani polyuretanovými infuzními soupravami ani polypropylenovými injekčními stříkačkami.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/15/1056/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. listopadu 2015

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

09/2020

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.