

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

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 50 ml injekčná liekovka obsahuje 2 g sorbitolu a 25 mg sodíka (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 (dabigatranetexilát) v prípadoch, keď sa vyžaduje rýchla reverzia antikoagulačných účinkov dabigatranu:

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Na použitie výhradne v nemocnici.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Praxbindu je 5 g (2 x 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 Praxbindu je možné zvážiť v nasledovných situáciách:

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

Relevantné koagulačné parametre sú aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT), dilučný trombínový čas (dTT) alebo ekarínový koagulačný čas (ECT) (pozri časť 5.1).

Maximálna denná dávka nebola skúmaná.

Opätovné začatie antitrombotickej liečby

Liečba Pradoxou (dabigatranetexilát) sa môže obnoviť 24 hodín po podaní Praxbindu, ak je pacient klinicky stabilný a dosiahla sa adekvátne hemostáza.

Po podaní Praxbindu 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 zapríčinenej ich základným ochorením alebo stavom.

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)

Staršie osoby

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Praxbindu u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Praxbind (2 x 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 antagonizuje jeho antikoagulačný účinok. Nereverzujú účinky iných antikoagulantov (pozri časť 5.1).

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

Precitlivosť

U pacientov so známou precitlivosťou (napr. anafylaktoidná reakcia) na idarucizumab alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok treba dôkladne zväžiť 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 fruktózová intolerancia

Odporúčaná dávka Praxbindu obsahuje 4 g sorbitolu ako pomocnej látky. U pacientov s hereditárnou fruktózovou intoleranciou 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 fruktózovou intoleranciou zväžiť 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 zväžiť 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 renálneho proteínu 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 2,2 mmol (alebo 50 mg) sodíka v jednej dávke. Je potrebné to zohľadniť u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Predklinický výskum s idarucizumabom nepreukázal žiadne interakcie s

- objemovými expandérmi,
- koncentrátmi koagulačného faktoru, ako sú koncentráty protrombínového komplexu (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 Praxbindu 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 vylučuje do ľudského mlieka.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

V klinickom skúšaní fázy III sa bezpečnosť Praxbindu hodnotila u 503 pacientov, ktorí mali nekontrolované krvácanie alebo si vyžadovali urgentnú operáciu alebo chirurgické procedúry a dostávali liečbu Pradoxou (dabigatranetexilát), ako aj u 224 dobrovoľníkov v skúšaniach fázy I.

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 Praxbindom nie sú žiadne klinické skúsenosti.

Najvyššia jednorazová dávka Praxbindu, 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 lieky, 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 charakterizuje rýchly nástup účinku a mimoriadne pomalé odznenie účinku, ktorých výsledkom je veľmi stabilný komplex. Idarucizumab sa silne a špecificky viaže na dabigatran a jeho metabolity a neutralizuje ich antikoagulačný účinok.

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 dabigatranetexilátu. 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.

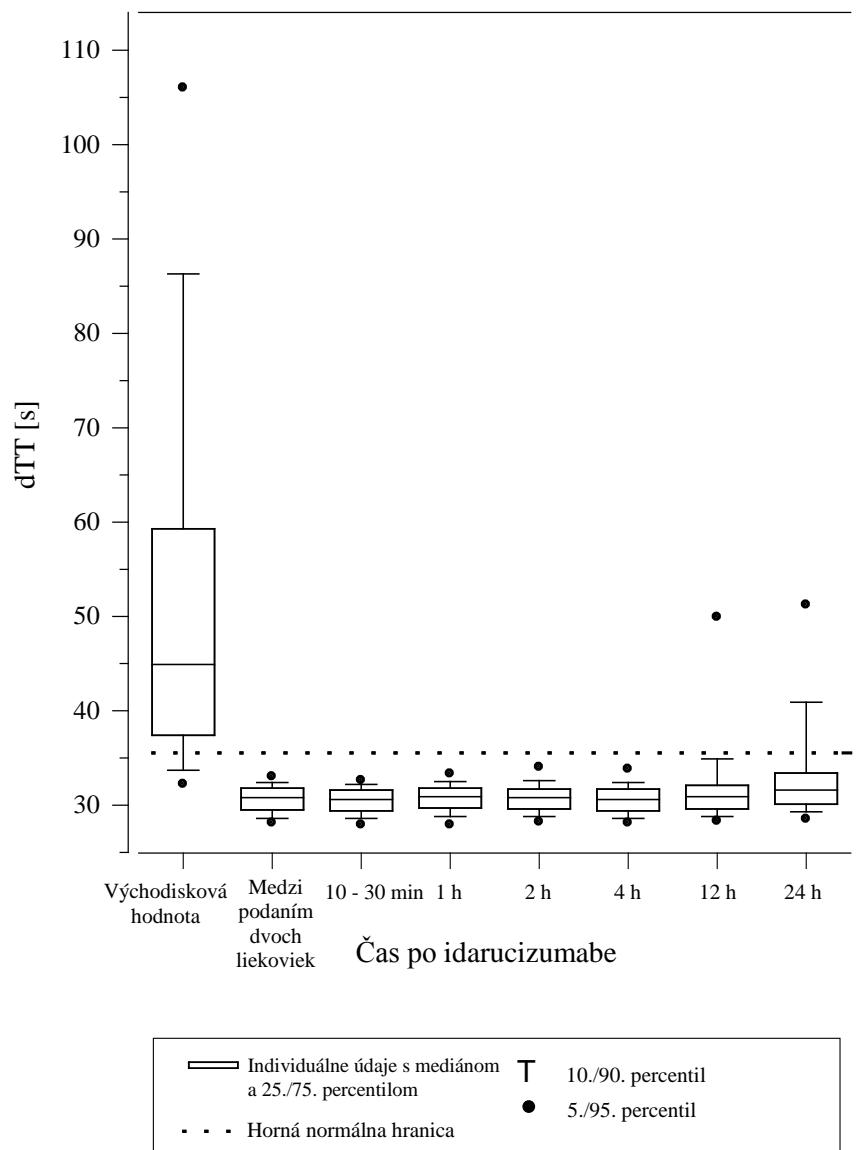
Reprezentatívne hodnoty pre farmakokinetické a farmakodynamické parametre boli stanovené na základe zdravých jedincov vo veku 45 až 64 rokov, ktorí dostávali 5 g idarucizumabu (pozri časti 5.1 a 5.2).

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 neodkladnú operáciu alebo chirurgické zákroky (skupina B). Primárnym koncovým ukazovateľom bola maximálna percentuálna reverzia antikoagulačného účinku dabigatranu v priebehu 4 hodín po podaní idarucizumabu na základe stanovenia dilučného trombínového času (dTT) alebo ekarínového koagulačného času (ECT) centrálnym laboratóriom. Kľúčovým sekundárnym koncovým ukazovateľom bolo obnovenie hemostázy.

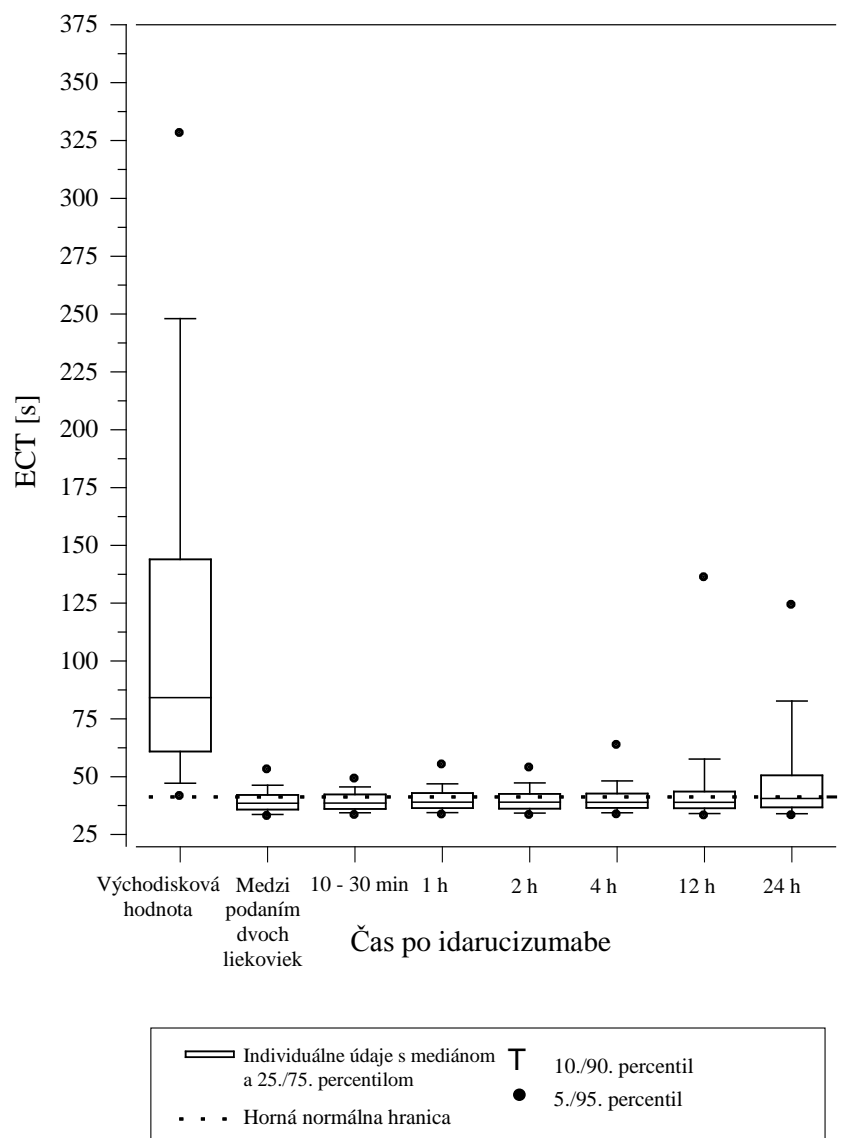
Štúdia RE-VERSE AD zahŕňala údaje od 503 pacientov: 301 pacientov so závažným krvácaním (skupina A) a 202 pacientov vyžadujúcich urgentný zákrok/operáciu (skupina B). Približne polovica pacientov v každej skupine boli muži. Priemerný vek bol 78 rokov a priemerný klírens kreatinínu bol 52,6 ml/min. 61,5 % 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 antikoagulačných účinkov dabigatranu (dTT: 98,7 %; ECT: 82,2 %; aPTT: 92,5 % hodnotiteľných pacientov, jednotlivo) počas prvých 4 hodín po podaní 5 g idarucizumabu. Reverzný účinok bol zreteľný okamžite po podaní.

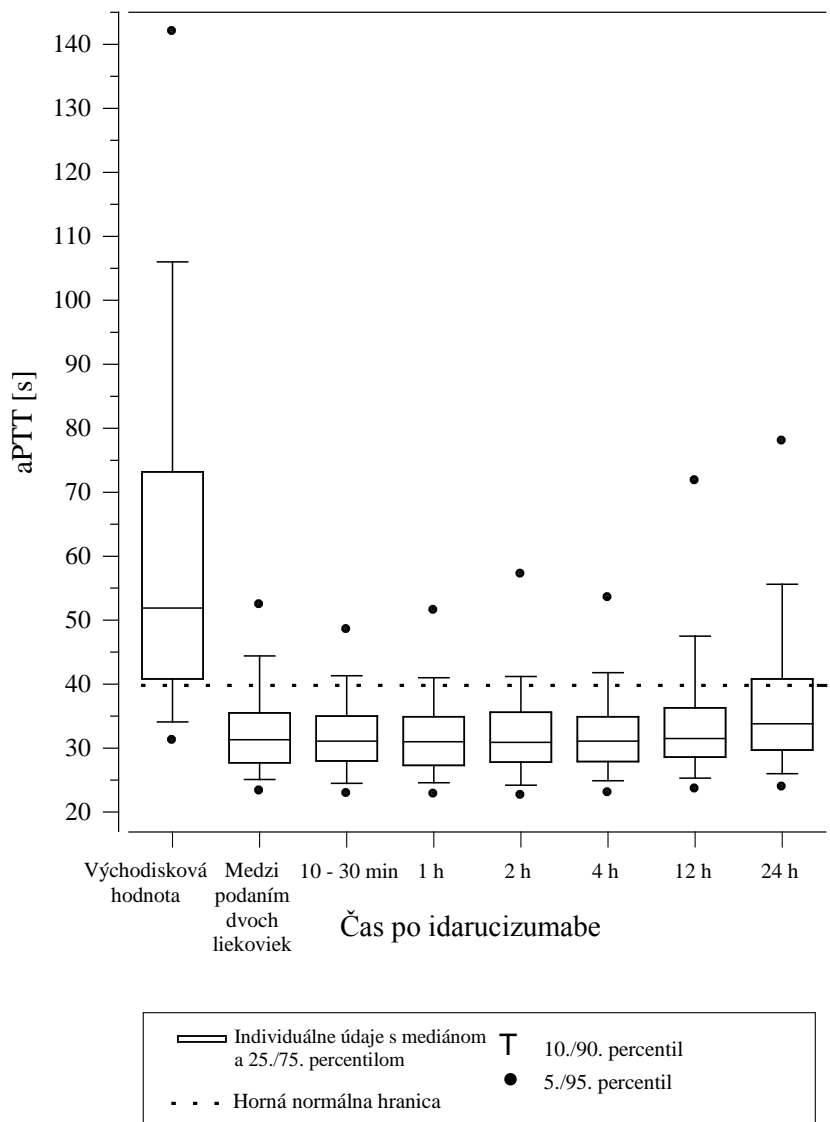
Obrázok 1 – Reverzcia predĺženého času zrážania navodeného dabigatranom určená podľa dTT u pacientov zo štúdie RE-VERSE AD (N = 487)



Obrázok 2 – Reverzia predĺženého času zrážania navodeného dabigatranom určená podľa ECT u pacientov zo štúdie RE-VERSE AD (N = 487)



Obrázok 3 – 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 možnej precitlivenosti (pyrexia, bronchospazmus, hyperventilácia, vyrážka alebo žihľavka). Nebolo možné stanoviť kauzálny vzťah k idarucizumabu.

Farmakodynamické účinky

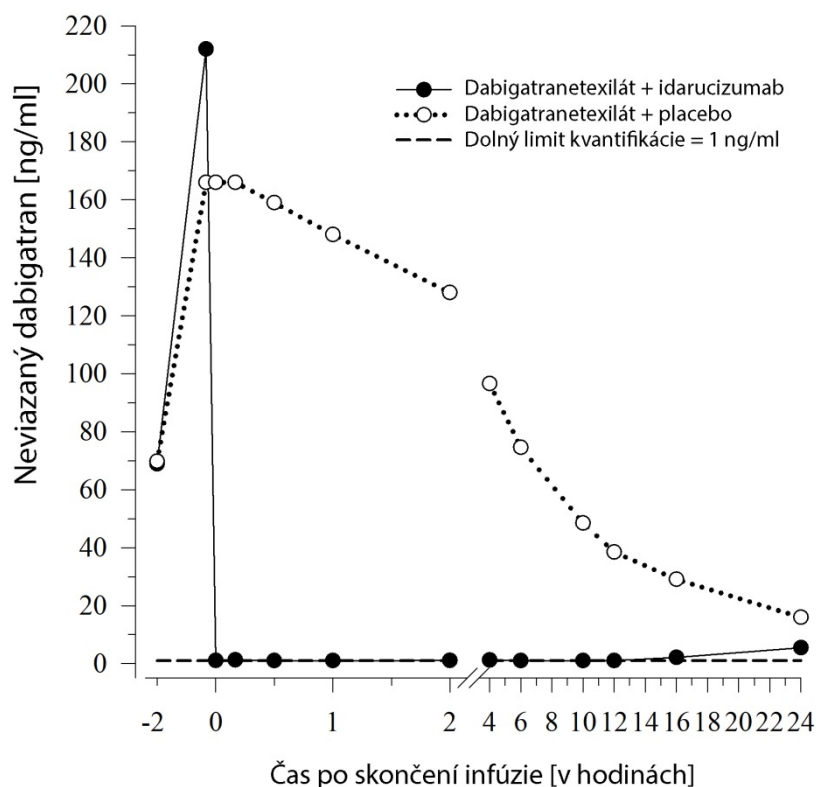
Farmakodynamika idarucizumabu po podaní dabigatranetexilátu sa skúmala u 141 účastníkov skúšania fázy I, z ktorého sa uvádzajú údaje pre reprezentatívnu podskupinu 6 zdravých účastníkov vo veku 45 až 64 rokov, ktorí dostali dávku 5 g ako intravenóznou infúziou. U skúmaných zdravých účastníkov bol medián maximálnej expozície dabigatranu v rozsahu 150 mg dabigatranetexilátu 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.

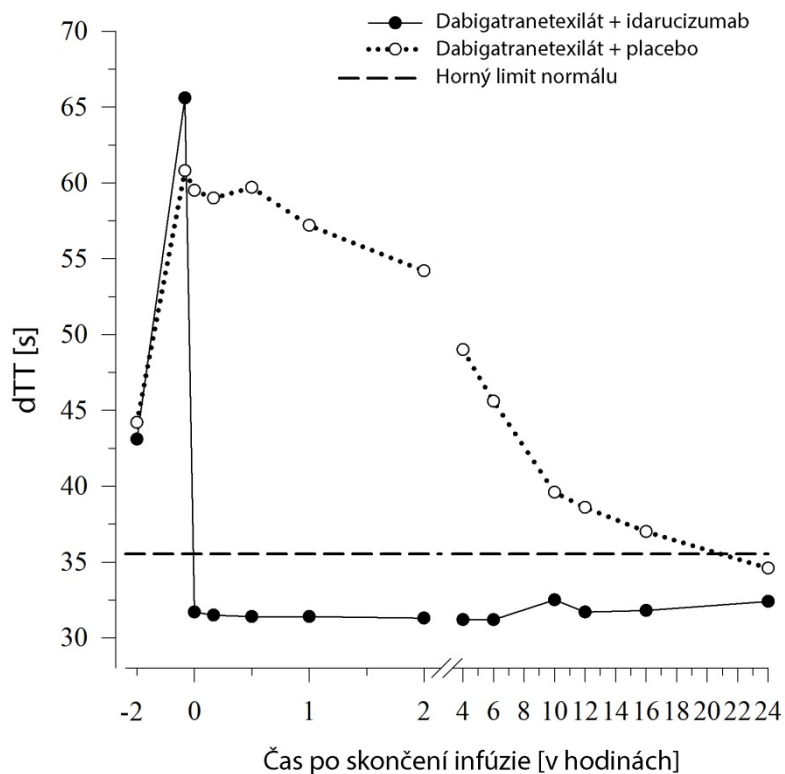
Väčšina pacientov vykazovala reverziu plazmatických koncentrácií dabigatranu až 12 hodín ($\geq 90\%$). V podskupine pacientov sa opakovane vyskytli plazmatické hladiny neviazaného dabigatranu a súčasne došlo k nárastu testov zrážania pravdepodobne spôsobené opakovanou distribúciou dabigatranu z periférie. Táto skutočnosť nastala 1 - 24 hodín po podaní idarucizumabu, obzvlášť v čase ≥ 12 hodín.

Obrázok 4 – Plazmatické úrovne neviazaného dabigatranu v reprezentatívnej skupine zdravých jedincov (podávanie idarucizumabu alebo placebo v čase 0 h)

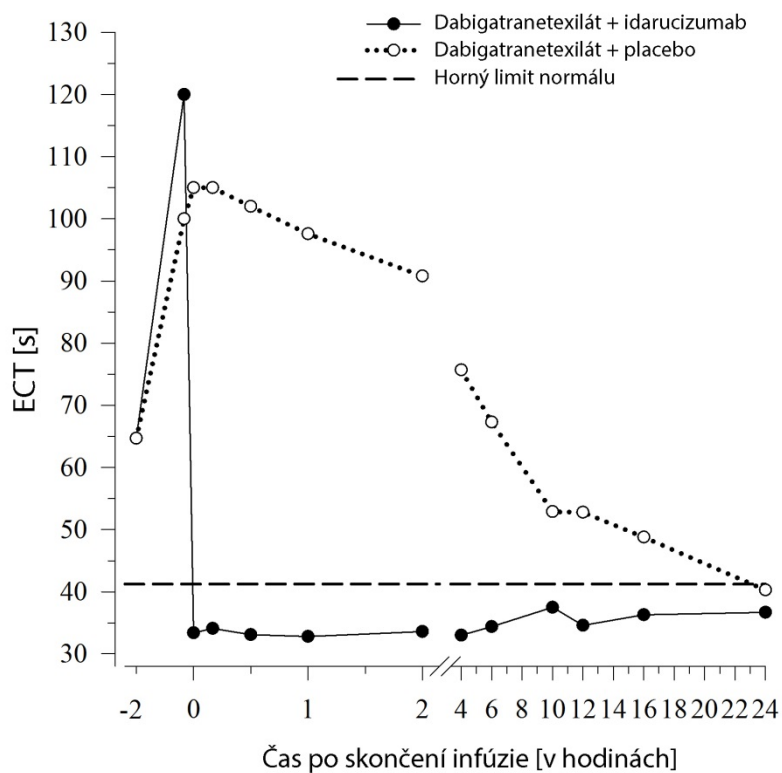


Dabigatran predlžuje zrážací čas koagulačných markerov ako dilučný trombínový čas (dTT), trombínový čas (TT), aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) a ekarínový koagulačný čas (ECT), ktoré približne indikujú intenzitu antikoagulácie. Hodnota v normálnom rozsahu po podaní idarucizumabu indikuje, že pacient už nie je antikoagulovaný. Hodnota nad normálnym rozsahom môže odrážať zvyškový aktívny dabigatran alebo iné klinické podmienky, napr. prítomnosť iných liekov alebo transfúziu koagulopatiu. Tieto testy sa použili na vyhodnotenie antikoagulačného účinku dabigatranu. Úplné a pretrvávajúce zvrátenie predĺženia zrážacieho času indukovaného dabigatranom sa pozorovalo bezprostredne po infúzii idarucizumabu, pričom trvalo po celý čas pozorovania minimálne 24 h.

Obrázok 5 – Reverzia predĺženého času zrážania navodeného dabigatranom určená podľa dTT v reprezentatívnej skupine zdravých jedincov (podanie idarucizumabu alebo placebo v čase 0 h)



Obrázok 6 – 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 vyvíja výrazný účinok 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 dabigatranetexilátu

24 hodín po infúzii idarucizumabu viedlo opakované podanie dabigatranetexilátu k očakávanej antikoagulačnej aktivite.

Imunogenicita

Vzorky séra od 283 jedincov v skúšaniach 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 precitlivosti.

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 deviatim 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.

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 dávky idarucizumabu približne 2,5 a 5 g. Bez idarucizumabu bola mortalita antikoagulovanej skupiny 100 %.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Praxbindom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v prevencii a liečbe hemorágie súvisiacej s dabigatranom (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika idarucizumabu bola skúmaná u 224 jedincov v skúšaní fázy I, z ktorého 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 intravenóznei infúzii 5 g dávky bol geometrický stredný distribučný objem v rovnovážnom stave (V_{ss}) 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 %), počiatočným polčasom 47 minút (gCV 11,4 %) a terminálnym polčasom 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 renálneho proteínu po bolusovej/krátkodobej intravenóznei 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 (priemerný klírens kreatinínu 21 - 99 ml/min) sa odhaduje, že priemerná expozícia idarucizumabu (AUC_{0-24h}) sa zvýši o 38 % u pacientov s miernym (CrCl 50 - < 80 ml/min), o 90 % u pacientov so stredne závažným (30 - < 50 ml/min) a o 146 % u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (0 - < 30 ml/min). Keďže dabigatran sa taktiež primárne vylučuje obličkami, nárasty expozície dabigatranu sa pozorujú aj pri zhoršení funkcie obličiek.

Na základe týchto údajov a rozsahu 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 pečeneových 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 x ULN (N = 34) o -6 %, na úrovni 2 až < 3 x ULN (N = 3) o 37 % a na úrovni > 3 x 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 %.

Starší pacienti/pohlavie/rasa

Na základe populačných farmakokinetických analýz nemajú pohlavie, vek 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 štyroch týždňov a opiciam počas dvoch 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 štyroch týždňov a opiciam počas dvoch 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 cievy. Liek obsahujúci idarucizumab nezapríčinil hemolýzu plnej ľudskej krvi in vitro.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

nátriumacetát
kyselina octová
sorbitol
polysorbát 20
voda na injekciu

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 po otvorení injekčnej liekovky.

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Pred použitím sa neotvorená injekčná liekovka môže uchovávať pri izbovej teplote (do 30 °C) po dobu 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 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 intravenózne prístup 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.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1056/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. novembra 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

November 2017

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