

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Praxbind 2,5 g/50 ml Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Injektions-/Infusionslösung enthält 50 mg Idarucizumab.

Jede Durchstechflasche enthält 2,5 g Idarucizumab in 50 ml.

Idarucizumab wird durch rekombinante DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede 50 ml Durchstechflasche enthält 2 g Sorbitol und 25 mg Natrium (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung

Klare bis leicht opalisierende, farblose bis leicht gelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Praxbind ist ein spezifisches Antidot für Dabigatran und wird angewendet bei mit Pradaxa (Dabigatranetexilat) behandelten erwachsenen Patienten, wenn eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung erforderlich ist:

- bei Notfalloperationen/dringenden Eingriffen
- bei lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nur zur Anwendung im Krankenhaus.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Praxbind beträgt 5 g (2 × 2,5 g/50 ml).

Bei einer Subgruppe von Patienten traten bis zu 24 Stunden nach der Anwendung von Idarucizumab erneut Plasmakonzentrationen von ungebundenem Dabigatran auf, begleitet von einer Verlängerung der Gerinnungstests (siehe Abschnitt 5.1).

Die Anwendung einer zweiten Dosis von 5 g Praxbind kann unter folgenden Umständen in Erwägung gezogen werden:

- Erneutes Auftreten einer klinisch relevanten Blutung zusammen mit verlängerten Gerinnungszeiten oder

- Wenn eine mögliche erneute Blutung lebensbedrohend wäre und verlängerte Gerinnungszeiten beobachtet werden, oder
- Patienten benötigen eine zweite Notfalloperation oder einen zweiten dringenden Eingriff und weisen verlängerte Gerinnungszeiten auf.

Relevante Gerinnungsparameter sind die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die quantitative Bestimmung der Thrombinzeit in verdünnten Plasmaproben (dTT) oder die Ecarin Clotting Time (ECT) (siehe Abschnitt 5.1).

Eine maximale Tagesdosis wurde nicht untersucht.

Wiederaufnahme der antithrombotischen Therapie

Die Behandlung mit Pradaxa (Dabigatranetexilat) kann 24 Stunden nach Anwendung von Praxbind wieder aufgenommen werden, wenn der Patient klinisch stabil ist und eine ausreichende Hämostase erzielt wurde.

Nach Anwendung von Praxbind kann jederzeit mit einer anderen antithrombotischen Therapie (z. B. mit niedermolekularem Heparin) begonnen werden, wenn der Patient klinisch stabil ist und eine ausreichende Hämostase erzielt wurde.

Ohne antithrombotische Therapie werden die Patienten dem thrombotischen Risiko ihrer Grunderkrankung oder ihres klinischen Zustandes ausgesetzt.

Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion

Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eine beeinträchtigte Nierenfunktion hatte keinen Einfluss auf die aufhebende Wirkung von Idarucizumab.

Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion

Bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Praxbind bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung

Praxbind (2 × 2,5 g/50 ml) wird intravenös als zwei aufeinanderfolgende Infusionen über je 5 bis 10 Minuten oder als Bolusinjektion verabreicht.

Weitere Hinweise zur Anwendung und Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Keine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Idarucizumab bindet spezifisch an Dabigatran und hebt dessen antikoagulatorische Wirkung auf. Es hebt nicht die Wirkung anderer Antikoagulanzen auf (siehe Abschnitt 5.1).

Die Behandlung mit Praxbind kann in Verbindung mit unterstützenden Standardmaßnahmen, die medizinisch angemessen sein sollten, angewendet werden.

Überempfindlichkeit

Das Risiko der Anwendung von Praxbind bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktoide Reaktion) gegen Idarucizumab oder einen der sonstigen Bestandteile muss sorgfältig gegen den potenziellen Nutzen einer solchen Notfallbehandlung abgewogen werden. Falls eine anaphylaktische Reaktion oder andere schwere allergische Reaktionen auftreten, muss die Anwendung von Praxbind umgehend abgebrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Hereditäre Fructose-Intoleranz

Die empfohlene Dosis von Praxbind enthält 4 g Sorbitol als einen sonstigen Bestandteil. Bei Patienten mit hereditärer Fructose-Intoleranz war die parenterale Gabe von Sorbitol mit Meldungen von Hypoglykämie, Hypophosphatämie, metabolischer Azidose, Anstieg der Harnsäure, akutem Leberversagen mit Störung der exkretorischen und synthetischen Funktion sowie Tod verbunden. Daher muss bei Patienten mit hereditärer Fructose-Intoleranz das Risiko der Behandlung mit Praxbind gegen den potenziellen Nutzen einer solchen Notfallbehandlung abgewogen werden. Wird Praxbind bei diesen Patienten angewendet, ist für die Dauer der Exposition bezüglich Praxbind und bis zu 24 Stunden danach eine verstärkte medizinische Betreuung erforderlich.

Thromboembolische Ereignisse

Mit Dabigatran behandelte Patienten haben Grunderkrankungen, die sie für thromboembolische Ereignisse prädisponieren. Durch die Aufhebung der Dabigatran-Therapie werden die Patienten dem thrombotischen Risiko ihrer Grunderkrankung ausgesetzt. Zur Senkung dieses Risikos sollte so bald wie medizinisch möglich die Wiederaufnahme der Antikoagulationstherapie erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Proteinbestimmung im Urin

Praxbind verursacht eine vorübergehende Proteinurie. Dies ist eine physiologische Reaktion auf die für die Nieren zu hohen Proteinmengen nach einer Bolus- oder kurzfristigen Anwendung von 5 g Idarucizumab intravenös (siehe Abschnitt 5.2). Die vorübergehende Proteinurie ist kein Hinweis auf eine Nierenschädigung, was bei Urintests zu berücksichtigen ist.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 2,2 mmol (oder 50 mg) Natrium pro Dosis. Dies sollte bei Patienten berücksichtigt werden, die eine kochsalzarme Diät einhalten müssen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Interaktionsstudien zur Erfassung von Wechselwirkungen von Praxbind mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. Basierend auf den pharmakokinetischen Eigenschaften und der hohen Spezifität der Bindung an Dabigatran werden klinisch relevante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln als unwahrscheinlich erachtet.

In präklinischen Untersuchungen mit Idarucizumab kam es zu keinen Wechselwirkungen mit

- Volumenexpandern.
- Gerinnungsfaktorenkonzentraten wie Prothrombinkomplex-Konzentraten (PPSB, z. B. 3- und 4-Faktor-PPSB), aktivierten PPSB (aPPSB) und rekombinanten Faktor VIIa.
- anderen Antikoagulanzen (z. B. Thrombininhibitoren außer Dabigatran, Faktor-Xa-Inhibitoren einschließlich niedermolekularen Heparinen, Vitamin-K-Antagonisten, Heparin). Somit hebt Idarucizumab die Wirkung anderer Antikoagulanzen nicht auf.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Praxbind bei Schwangeren vor. Aufgrund der Art und der beabsichtigten klinischen Anwendung des Arzneimittels wurden keine Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität durchgeführt. Praxbind kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn der erwartete klinische Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Idarucizumab in die Muttermilch übergeht.

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Wirkung von Praxbind auf die Fertilität vor (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Praxbind wurde bei 224 gesunden Probanden sowie bei 123 Patienten in einer laufenden Phase-III-Studie untersucht, die nicht beherrschbare Blutungen hatten oder eine Notfalloperation oder andere Eingriffe benötigten und mit Praxbind (Dabigatranetexilat) behandelt wurden.

Es wurden keine Nebenwirkungen festgestellt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-

liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit Überdosierungen von Praxbind vor.

Die höchste bei gesunden Probanden untersuchte Einzeldosis von Praxbind war 8 g. In dieser Gruppe wurden keine Sicherheits-signale identifiziert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: noch nicht zugewiesen, ATC-Code: V03AB37

Wirkmechanismus

Idarucizumab ist ein spezifisches Antidot für Dabigatran. Es ist ein humanisiertes monoklonales Antikörperfragment (Fab), das mit sehr hoher Affinität an Dabigatran bindet, die etwa um das 300-Fache höher ist als die Bindungsaffinität von Dabigatran zu Thrombin. Der Idarucizumab-Dabigatran-Komplex ist durch eine rasche On-Rate und eine extrem langsame Off-Rate gekennzeichnet, was einen sehr stabilen Komplex zur Folge hat. Idarucizumab bindet stark und spezifisch an Dabigatran und seine Metabolite und neutralisiert deren antikoagulatorische Wirkung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Zur Beurteilung der Sicherheit, Wirksamkeit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Idarucizumab allein oder nach Anwendung von Dabigatranetexilat wurden drei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-I-Studien mit 283 Probanden (davon 224 mit Idarucizumab behandelt) durchgeführt. Die untersuchte Population bestand aus gesunden Probanden und Personen mit spezifischen Populationscharakteristika, die Alter, Körpergewicht, ethnische Zugehörigkeit, Geschlecht und beeinträchtigte Nierenfunktion abdeckten. In diesen Studien reichten die Dosen von Idarucizumab von 20 mg bis 8 g und die Infusionszeiten von 5 Minuten bis zu 1 Stunde.

Repräsentative Werte für pharmakokinetische und pharmakodynamische Parameter wurden anhand von gesunden Probanden im Alter von 45 bis 64 Jahren, die 5 g Idarucizumab erhielten, ermittelt (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Zurzeit läuft eine prospektive, offene, nicht randomisierte, unkontrollierte Studie (RE-VERSE AD) zur Untersuchung der Behandlung von erwachsenen Patienten mit lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen, die in Zusammenhang mit der Dabigatranbehandlung stehen (Gruppe A) oder Patienten, bei denen Notfalloperationen oder dringende Eingriffe erforderlich waren (Gruppe B). Primärer End-

punkt war die maximale prozentuale Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von Dabigatran innerhalb von 4 Stunden nach der Anwendung von Idarucizumab basierend auf der quantitativen Bestimmung der Thrombinzeit in verdünnten Plasmaproben (dTT) oder der Ermittlung der Ecarin Clotting Time (ECT) durch ein Zentrallabor. Ein wichtiger sekundärer Endpunkt war die Wiederherstellung der Hämostase.

Eine Zwischenanalyse der Studie RE-VERSE AD umfasste die Daten von 123 Patienten, darunter 66 Patienten mit schweren Blutungen (Gruppe A) und 57 Patienten, die einen dringenden Eingriff benötigten (Gruppe B). Etwa die Hälfte der Patienten in jeder Gruppe war männlich. Das mediane Alter betrug 77 Jahre und die mediane Creatinin-Clearance war 61 ml/min. Etwa 68 % der Patienten in Gruppe A und 63 % der Patienten in Gruppe B hatten Dabigatran 110 mg zweimal täglich erhalten. Für eine Subgruppe von 90 Patienten (51 aus Gruppe A und 39 aus Gruppe B) wurden die Ergebnisse der Untersuchungen von dem Zentrallabor geliefert.

Die meisten Patienten (> 89 %) in den beiden Gruppen A und B erzielten eine vollständige Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von Dabigatran, bestimmt anhand der dTT oder der ECT in den ersten 4 Stunden nach der Anwendung von 5 g Idarucizumab. Die Aufhebung war unmittelbar nach der Anwendung ersichtlich.

Siehe Abbildungen 1 und 2 auf Seite 3

Eine Wiederherstellung der Hämostase wurde bei 91 % der auswertbaren Patienten mit schweren Blutungen erreicht, und bei 92 % der Patienten, die einen dringenden Eingriff benötigten, wurde eine normale Hämostase beobachtet.

Von den insgesamt 123 Patienten verstarben 26. Jeder dieser Todesfälle konnte auf eine Komplikation des Indexereignisses oder auf Begleiterkrankungen zurückgeführt werden. Thrombotische Ereignisse wurden von 5 Patienten berichtet, von denen keiner zum Zeitpunkt des Ereignisses eine antithrombotische Therapie erhielt. In jedem dieser Fälle konnte das thrombotische Ereignis auf die Grunderkrankung des Patienten zurückgeführt werden. Leichte Symptome einer möglichen Überempfindlichkeit (Pyrexie, Bronchospasmen, Hyperventilation, Ausschlag oder Pruritus) wurden berichtet. Ein ursächlicher Zusammenhang mit Idarucizumab konnte nicht erwiesen werden. Weitere Nebenwirkungen, die von mindestens 5 % der Patienten berichtet wurden, waren Hypokaliämie (9/123; 7 %), Delirium (9/123; 7 %), Obstipation (8/123; 7 %), Pyrexie (7/123; 6 %) und Pneumonie (7/123; 6 %).

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Pharmakodynamik von Idarucizumab nach Anwendung von Dabigatranetexilat wurde bei 141 Probanden in Phase-I-Studien untersucht, von denen die Daten einer repräsentativen Subgruppe (6 gesunden Probanden im Alter von 45 bis 64 Jahren, die eine Dosis von 5 g als intravenöse Infusion erhielten) dargestellt sind. Die mediane Dabigatran-Spitzenexposition lag bei den

Abbildung 1 - Aufhebung der Dabigatran-induzierten Verlängerung der Gerinnungszeit, bestimmt anhand der dTT bei 90 Patienten aus der RE-VERSE AD-Studie

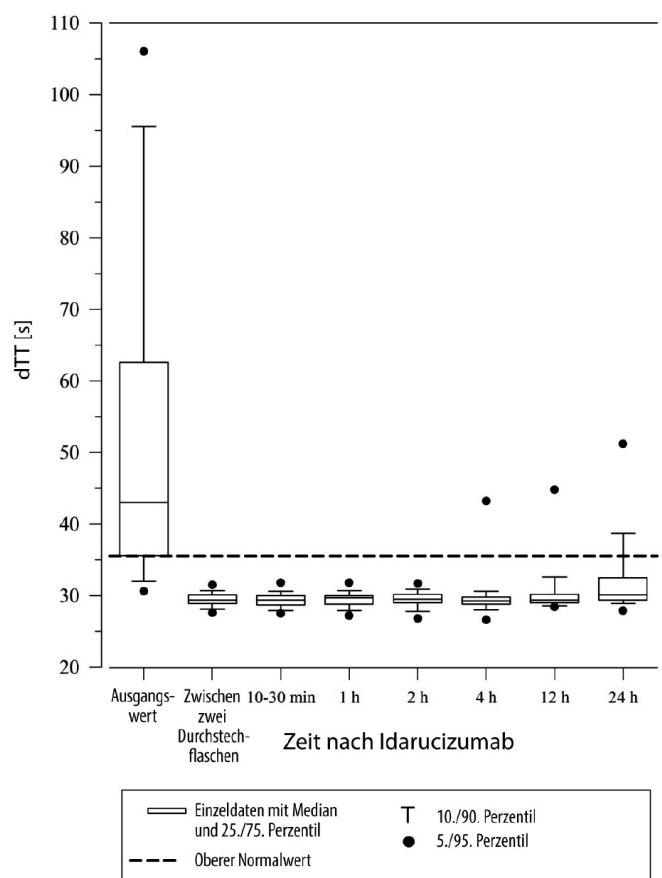
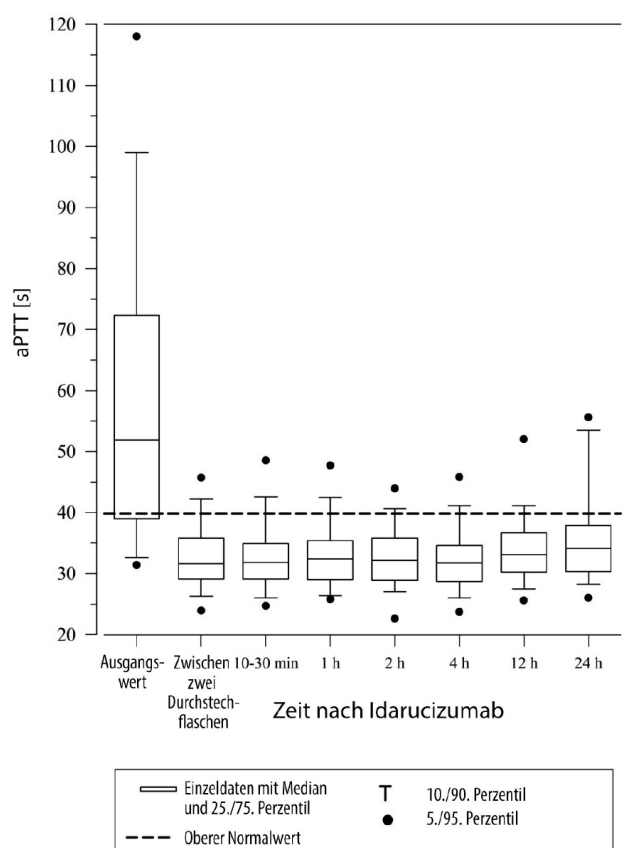


Abbildung 2 - Aufhebung der Dabigatran-induzierten Verlängerung der Gerinnungszeit, bestimmt anhand der aPTT bei 90 Patienten aus der RE-VERSE AD-Studie



untersuchten gesunden Probanden in dem Bereich, der mit einer zweimal täglichen Anwendung von 150 mg Dabigatranetexilat bei Patienten erzielt wird.

Wirkung von Idarucizumab auf die Exposition und antikoagulatorische Aktivität von Dabigatran

Unmittelbar nach der Anwendung von Idarucizumab wurden die Plasmakonzentrationen von ungebundenem Dabigatran um mehr als 99 % gesenkt, was zu Konzentrationen ohne antikoagulatorische Aktivität führte.

Die meisten Patienten zeigten eine bis zu 12 Stunden anhaltende Aufhebung der Dabigatran-Plasmakonzentrationen (> 90 %). Bei einer Subgruppe von Patienten wurden, möglicherweise aufgrund einer Umverteilung von Dabigatran aus peripherem Gewebe, erneut Plasmaspiegel von ungebundenem Dabigatran beobachtet, die von verlängerten Blutgerinnungstests begleitet waren. Dies trat 2-24 Stunden und überwiegend ≥ 12 Stunden nach der Anwendung von Idarucizumab auf.

Siehe Abbildung 3 auf Seite 4

Dabigatran verlängert die Gerinnungszeit von Gerinnungsparametern wie die Thrombinzeit in verdünnten Plasmaproben (dTT), die Thrombinzeit (TT), die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und die Ecarin Clotting Time (ECT), die einen ungefähren Anhaltspunkt für die antikoagulatorische Wirkung liefern. Ein Wert im Normalbereich nach Anwendung von Idarucizumab gibt an, dass ein Patient nicht mehr antikoaguliert ist. Ein Wert über dem Normalbereich kann Zeichen von restlichem aktivem Dabigatran oder anderer klinischer Situationen sein, wie z. B. der Präsenz anderer Arzneimittel oder einer Transfusionskoagulopathie. Diese Tests wurden zur Beurteilung der antikoagulatorischen Wirkung von Dabigatran verwendet. Unmittelbar nach der Idarucizumab-Infusion wurde eine vollständige und anhaltende Aufhebung der Dabigatran-induzierten Verlängerung der Gerinnungszeit beobachtet, die während der gesamten Beobachtungsphase von mindestens 24 Stunden andauerte.

Siehe Abbildung 4 auf Seite 4 und Abbildung 5 auf Seite 5

Parameter der Thrombingenerierung

Dabigatran übt starke Wirkungen auf Parameter des endogenen Thrombinpotenzials (ETP) aus. Die Behandlung mit Idarucizumab normalisierte sowohl die Thrombin-Lag-Time-Ratio als auch die Zeit bis zur Peak-Ratio auf Ausgangswerte, bestimmt 0,5 bis 12 Stunden nach Ende der Idarucizumab-Infusion. Idarucizumab allein zeigte keine prokoagulatorische Wirkung, gemessen als ETP. Dies weist darauf hin, dass Idarucizumab keine prothrombotische Wirkung hat.

Erneute Anwendung von Dabigatranetexilat

24 Stunden nach der Idarucizumab-Infusion führte die erneute Anwendung von Dabigatranetexilat zu der erwarteten antikoagulatorischen Aktivität.

Abbildung 3 - Plasmaspiegel von ungebundenem Dabigatran in der repräsentativen Gruppe von gesunden Probanden (Anwendung von Idarucizumab oder Placebo bei Stunde 0)

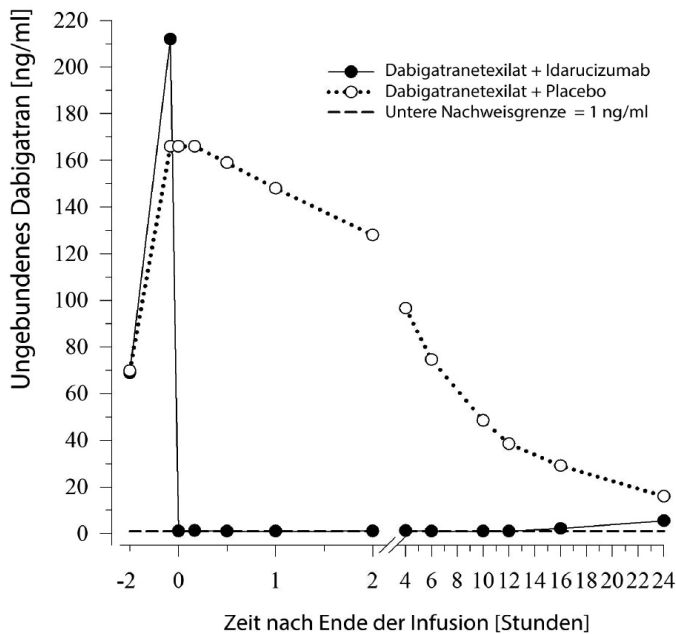
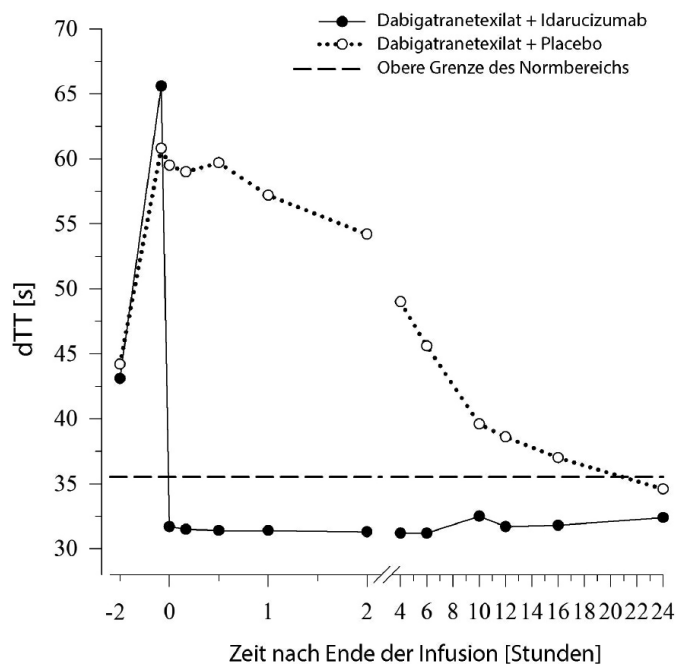


Abbildung 4 - Aufhebung der Dabigatran-induzierten Verlängerung der Gerinnungszeit, bestimmt mithilfe der dTT in der repräsentativen Gruppe von gesunden Probanden (Anwendung von Idarucizumab oder Placebo bei Stunde 0)



Immunogenität

Serumproben von 283 Probanden (224 mit Idarucizumab behandelt) wurden vor und nach der Behandlung auf Antikörper gegen Idarucizumab getestet.

Bei annähernd 13 % (36/283) der Probanden wurden vorbestehende Antikörper mit Kreuzreaktivität gegen Idarucizumab nachgewiesen. Bei diesen Probanden wurden weder Auswirkungen auf die Pharmakokinetik oder die aufhebende Wirkung von Idarucizumab noch Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet.

Bei 4 % (9/224) der Probanden wurden therapiebedingte Anti-Idarucizumab-Antikörper mit niedrigen Titern beobachtet, was auf ein geringes immunogenes Potenzial von Idarucizumab hinweist. In einer Subgruppe mit 6 Probanden wurde Idarucizumab zwei Monate nach der ersten Anwendung ein zweites Mal verabreicht. Bei diesen Probanden wurden vor der zweiten Anwendung keine Anti-Idarucizumab-Antikörper nachgewiesen. Nach der zweiten Anwendung wurden bei einem Probanden therapiebedingte Anti-Idarucizumab-Antikörper nachgewiesen.

Präklinische Pharmakodynamik

In einem Traumamodell am Schwein wurde nach Gabe von Dabigatran in Dosen, mit denen supratherapeutische Konzentrationen von etwa dem 10-Fachen der humanen Plasmaspiegel erzielt wurden, eine stumpfe Leberverletzung erzeugt. Durch Idarucizumab wurden die lebensbedrohlichen Blutungen innerhalb von 15 Minuten nach der Injektion effektiv und rasch beherrscht. Alle Schweine überlebten bei Idarucizumab-Dosen von etwa 2,5 und 5 g. Ohne Idarucizumab betrug die Mortalität in der antikoagulierten Gruppe 100 %.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Praxbind eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Prävention und Behandlung von Dabigatran-assoziierten Blutungen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Idarucizumab wurde bei 224 Probanden in Phase-I-Studien untersucht, von denen die Daten einer repräsentativen Subgruppe von 6 gesunden Probanden im Alter von 45 bis 64 Jahren dargestellt sind, die eine Dosis von 5 g als intravenöse Infusion erhielten.

Verteilung

Idarucizumab zeigte eine multiphasische Dispositionskinetik und eine begrenzte extravaskuläre Verteilung. Nach intravenöser Infusion einer 5-g-Dosis betrug das geometrische mittlere Verteilungsvolumen im Steady State (V_{ss}) 8,9 l (geometrischer Variationskoeffizient [gVK] 24,8 %).

Biotransformation

Es wurden mehrere Stoffwechselwege beschrieben, die möglicherweise zum Metabolismus von Antikörpern beitragen. Alle diese Stoffwechselwege gehen mit dem biologischen Abbau des Antikörpers zu kleineren Molekülen, d.h. zu kleinen Peptiden oder Aminosäuren, einher, die dann erneut resorbiert werden und in die allgemeine Proteinsynthese einfließen.

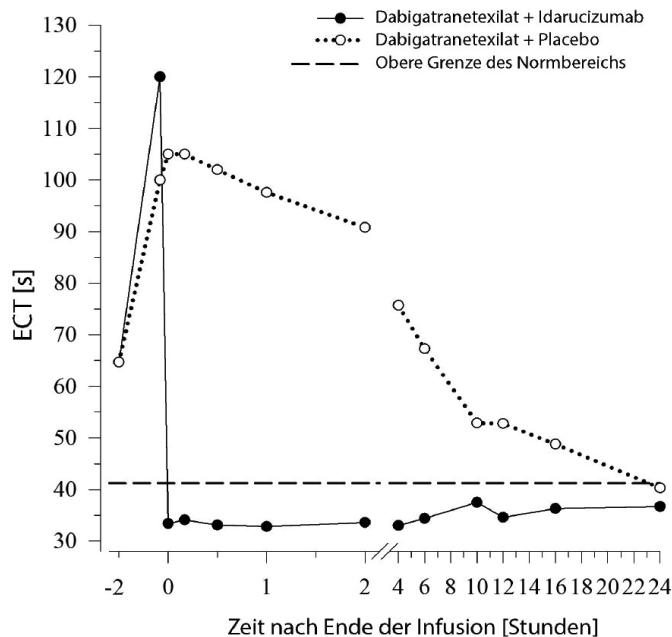
Elimination

Idarucizumab wurde rasch eliminiert mit einer Gesamtclearance von 47,0 ml/min (gVK 18,4 %), einer initialen Halbwertszeit von 47 Minuten (gVK 11,4 %) und einer terminalen Halbwertszeit von 10,3 Stunden (gVK 18,9 %). Nach intravenöser Anwendung von 5 g Idarucizumab wurden 32,1 % (gVK 60,0 %) der Dosis innerhalb einer Sammelphase von 6 Stunden und weniger als 1 % in den folgenden 18 Stunden im Urin nachgewiesen. Es wird angenommen, dass der restliche Teil der Dosis über einen Proteinkatabolismus hauptsächlich über die Niere ausgeschieden wird.

Nach der Behandlung mit Idarucizumab wurde eine Proteinurie beobachtet. Die vorübergehende Proteinurie ist eine physiologische Reaktion auf die für die Nieren zu



Abbildung 5 - Aufhebung der Dabigatran-induzierten Verlängerung der Gerinnungszeit, bestimmt mithilfe der ECT in der repräsentativen Gruppe von gesunden Probanden (Anwendung von Idarucizumab oder Placebo bei Stunde 0)



hohen Proteinmengen nach einer Bolus- oder kurzfristigen Anwendung von 5 g Idarucizumab intravenös. Die vorübergehende Proteinurie erreichte üblicherweise ungefähr 4 Stunden nach der Anwendung von Idarucizumab ihren Spitzenwert und normalisierte sich innerhalb von 12-24 Stunden. In Einzelfällen hielt die vorübergehende Proteinurie länger als 24 Stunden an.

Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion

In Phase-I-Studien wurde Praxbind bei Probanden mit einer Kreatininclearance im Bereich von 44 bis 213 ml/min untersucht. Probanden mit einer Kreatininclearance unter 44 ml/min wurden in Studien der Phase I nicht untersucht.

Je nach Grad der beeinträchtigten Nierenfunktion war die Gesamtclearance im Vergleich zu gesunden Probanden reduziert, was zu einer erhöhten Exposition gegenüber Idarucizumab führte.

Auf der Grundlage der pharmakokinetischen Daten von 68 Patienten mit unterschiedlichen Graden der Nierenfunktion (mediane Creatinin-Clearance 19,2-126 ml/min) wird geschätzt, dass die mittlere Idarucizumab-Exposition (AUC_{0-24h}) bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (CrCl 60-90 ml/min) um 26 %, bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz (CrCl 30-60 ml/min) um 78 % und bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (CrCl 0-30 ml/min) um 199 % erhöht ist. Da Dabigatran ebenfalls hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, sind bei einer Verschlechterung der Nierenfunktion ebenso Anstiege der Exposition bezüglich Dabigatran zu beobachten.

Auf der Grundlage dieser Daten und dem Ausmaß der Aufhebung der antikoagulatorischen

Wirkung von Dabigatran bei Patienten scheint eine beeinträchtigte Nierenfunktion keinen Einfluss auf die aufhebende Wirkung von Idarucizumab zu haben, obwohl sich die Schlussfolgerung für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nur auf eine kleine Subgruppe von Patienten stützt.

Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion

Praxbind wurde bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion nicht untersucht. Es ist bekannt, dass Antikörperfragmente hauptsächlich durch proteolytischen Katabolismus über die Nieren eliminiert werden. Es ist nicht zu erwarten, dass eine beeinträchtigte Leberfunktion die Pharmakokinetik von Idarucizumab beeinflusst.

Ältere Menschen/Geschlecht/ethnische Zugehörigkeit

Populationspharmakokinetische Analysen ergaben, dass Geschlecht, Alter und ethnische Zugehörigkeit keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Idarucizumab haben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von bis zu vier Wochen bei Ratten und bis zu zwei Wochen bei Affen lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur Sicherheitspharmakologie haben keine Wirkungen auf das respiratorische, zentralnervöse oder kardiovaskuläre System gezeigt.

Studien zur Beurteilung des mutagenen und kanzerogenen Potenzials von Idarucizumab wurden nicht durchgeführt. Aufgrund des Wirkmechanismus und der Eigenschaften von Proteinen sind keine kanzerogenen oder genotoxischen Wirkungen zu erwarten.

Studien zur Beurteilung möglicher Wirkungen von Idarucizumab auf die Reproduktion wurden nicht durchgeführt. In den Studien zur Toxizität bei wiederholter intravenöser Gabe von bis zu vier Wochen bei Ratten und bis zu zwei Wochen bei Affen wurden in reproduktiven Geweben beiderlei Geschlechts keine therapiebedingten Effekte festgestellt. Darüber hinaus wurde in einer Studie zur Gewebe-Kreuzreaktivität keine Bindung von Idarucizumab an humane reproduktive Gewebe beobachtet. Daher weisen die präklinischen Ergebnisse nicht auf ein Risiko für Fertilität oder embryonale Entwicklung hin.

Nach intravenöser oder paravenöser Anwendung von Idarucizumab wurde keine lokale Reizung des Blutgefäßes beobachtet. Die Idarucizumab-Formulierung führte *in vitro* nicht zur Hämolyse von humanem Vollblut.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumacetat-Trihydrat
Essigsäure
Sorbitol
Polysorbat 20
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

Die chemische und physikalische Stabilität von Idarucizumab nach Anbruch der Durchstechflasche wurde für 1 Stunde bei Raumtemperatur nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort nach Anbruch verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Falls es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeit nach Anbruch und die Lagerungsbedingungen vor Gebrauch im Verantwortungsbereich des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Vor Gebrauch kann die ungeöffnete Durchstechflasche bei Raumtemperatur (25 °C) für bis zu 48 Stunden gelagert werden, wenn sie zum Schutz vor Licht in der Originalverpackung aufbewahrt wird, oder bis zu 6 Stunden, wenn der Inhalt Licht ausgesetzt ist.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

50 ml Lösung in einer Durchstechflasche aus Glas (Typ-I-Glas) mit einem Butylgummi-

stopfen, einer Aluminiumkappe und einem Etikett mit integrierter Aufhängung.

Packungen mit 2 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Parenterale Arzneimittel wie Praxbind sind vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung zu überprüfen.

Praxbind darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Ein bereits bestehender intravenöser Zugang kann für die Anwendung von Praxbind genutzt werden. Der Zugang muss vor und am Ende der Infusion mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung durchspült werden. Andere Infusionen dürfen nicht gleichzeitig über denselben intravenösen Zugang verabreicht werden.

Praxbind ist nur zur Einmalanwendung bestimmt und enthält keine Konservierungstoffe (siehe Abschnitt 6.3).

Zwischen Praxbind und Polyvinylchlorid-, Polyethylen- oder Polyurethan-Infusionssets oder Polypropylenspritzen wurden keine Inkompatibilitäten beobachtet.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1056/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. November 2015

10. STAND DER INFORMATION

November 2015

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt