

Praxbind[®]

(idarucizumabe)

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

50 mg/mL

Praxbind® idarucizumabe

APRESENTAÇÃO

Solução injetável de 50 mg/mL, embalagem com 2 frascos-ampola de 50 mL.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução injetável contém 50 mg de idarucizumabe.

Excipientes: ácido acético, polissorbato 20, acetato de sódio tri-hidratado, sorbitol, água para injetáveis.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

PRAXBIND é indicado para pacientes tratados com Pradaxa® (etexilato de dabigatrana) e deve ser utilizado somente em situações específicas em que se faz necessária uma reversão rápida dos efeitos anticoagulantes de Pradaxa®, como em cirurgias ou procedimentos de emergência e em casos de sangramento não controlado ou com risco à vida.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

PRAXBIND é um tipo de molécula denominada anticorpo monoclonal que atua como agente reversor específico de Pradaxa® (etexilato de dabigatrana), permitindo a coagulação do sangue quando se liga à dabigatrana por impedir seu efeito anticoagulante em situações específicas.

O início da ação de PRAXBIND ocorre logo após sua administração.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não há contraindicações para PRAXBIND.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

PRAXBIND reverte apenas os efeitos de Pradaxa®. Este medicamento não reverte os efeitos de outros anticoagulantes.

O tratamento com PRAXBIND pode ser utilizado junto com as medidas de suporte padrão apropriadas.

Reações alérgicas

O médico deve avaliar com cautela os riscos e os benefícios do tratamento de emergência com PRAXBIND em pacientes com alergia conhecida ao idarucizumabe ou que apresentem alergia a qualquer um dos componentes da fórmula (ex. reação anafilatoide). Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação alérgica grave, deve-se interromper a administração de PRAXBIND imediatamente e a terapia apropriada deve ser iniciada.

Intolerância hereditária à frutose

A dose recomendada de PRAXBIND contém 4,0 g de sorbitol. Caso você tenha intolerância hereditária à frutose, você pode apresentar hipoglicemia (diminuição de açúcar no sangue), hipofosfatemia (diminuição de fosfato no sangue), acidose metabólica (maior acidez do sangue), aumento no ácido úrico, insuficiência aguda do fígado e prejuízo dos rins e até óbito.

Portanto, caso você tenha intolerância hereditária à frutose, seu médico deve avaliar os riscos e os benefícios em potencial do tratamento de emergência com PRAXBIND.

Populações especiais

Gravidez e Amamentação

Não há dados sobre o uso de PRAXBIND em mulheres grávidas. PRAXBIND pode ser usado durante a gravidez se o benefício clínico esperado ultrapassar os riscos potenciais. Não se sabe se PRAXBIND é liberado no leite materno.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Pacientes com problemas renais

Não é necessário nenhum ajuste de dose em pacientes com problemas nos rins. O comprometimento renal não alterou o efeito do medicamento.

Pacientes com problemas no fígado

Não foi observado impacto de problemas no fígado na metabolização do idarucizumabe. Assim, não é necessário ajuste de dose em pacientes com problemas no fígado.

Pacientes idosos/sexo/raça

Não há interferência do sexo, idade e raça na exposição a PRAXBIND.

Crianças

A segurança e a eficácia de PRAXBIND não foram estabelecidas em crianças.

Interações medicamentosas

Não foram realizados estudos de interação entre PRAXBIND e outros medicamentos. Com base nas informações disponíveis, é improvável que ocorram interações relevantes entre PRAXBIND e outros medicamentos. Sabe-se até o momento que não há interações com expansores de volume, concentrados do fator de coagulação e outros anticoagulantes além da dabigatрана.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Mantenha sob refrigeração (temperatura entre 2 °C e 8 °C), protegido da luz. Não congelar.

Antes do uso, o frasco fechado pode ser mantido em temperatura até 30°C por até 48 horas, desde que armazenado na embalagem original a fim de proteger da luz.

Uma vez que a solução tenha sido retirada do frasco ampola, a estabilidade físico-química de PRAXBIND durante o uso foi demonstrada por 6 horas a temperatura até 30°C.

A solução não deve ser exposta à luz por mais de 6 horas (no frasco ampola fechado e/ou em uso).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

PRAXBIND solução injetável é um líquido claro a levemente opaco, incolor a levemente amarelado. A solução é livre de partículas estranhas e pode conter poucas partículas típicas translúcidas, brancas a esbranquiçadas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**Instruções de Uso**

Antes da administração, deve-se inspecionar visualmente os frascos de PRAXBIND para verificar a ausência de material particulado e descoloração.

O preparo e administração de PRAXBIND devem ocorrer em condições assépticas. Do ponto de vista microbiológico, caso o preparo e a administração não ocorram em condições assépticas (ou seja, caso o método de abertura não evite o risco de contaminação microbiana), o produto deve ser administrado imediatamente após sua retirada do frasco.

Caso não seja utilizado imediatamente, o período de armazenamento durante o uso e as condições de armazenamento antes do uso estão sob a responsabilidade do utilizador.

Não é necessária proteção contra a luz ambiente durante a infusão de PRAXBIND (vide item **5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**).



Figura 1 – Dose recomendada de PRAXBIND fornecida em dois frascos.



Figura 2 – Duas infusões consecutivas por frascos suspensos.



Figura 3 – Injete os dois frascos consecutivamente através da seringa.

PRAXBIND não deve ser misturado com outros medicamentos. Um acesso intravenoso preexistente pode ser utilizado para a administração de PRAXBIND. Ele deve ser lavado com solução de cloreto de sódio 0,9% antes e ao final da infusão de PRAXBIND. Não se deve utilizar o mesmo acesso intravenoso para administrar paralelamente nenhuma outra substância.

PRAXBIND é apenas para uso único e não contém conservantes.

Não foi observada nenhuma incompatibilidade entre PRAXBIND e os materiais utilizados para realizar a administração intravenosa.

Dosagem

A dose recomendada de PRAXBIND é de 5 g, ou seja, dois frascos de 50 mL (2 x 2,5 g).

A dose completa de 5 g deve ser administrada pela via intravenosa, com duas infusões consecutivas durante 5 a 10 minutos cada (Figura 2) ou como uma injeção em bolus (Figura 3).

Reiniciando a Terapia Antitrombótica

O tratamento com Pradaxa® (etexilato de dabigatрана) pode ser reiniciado 24 horas após a administração de PRAXBIND se o paciente estiver clinicamente estável e se a hemostasia (estado de equilíbrio da coagulação) adequada foi alcançada.

Após a administração de PRAXBIND, outra terapia antitrombótica (ex., heparina de baixo peso molecular) pode ser iniciada em qualquer momento se o paciente estiver clinicamente estável e se a hemostasia adequada tiver sido alcançada. A ausência de terapia antitrombótica expõe os pacientes ao risco de trombose próprio da sua doença de base.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento deve ser administrado sob a supervisão de um médico.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Após a análise final dos dados dos estudos clínicos com PRAXBIND, os eventos adversos detectados com maior frequência foram: constipação (prisão de ventre) 6,6%, náusea (enjoo) 4,6%, hipotensão (pressão do sangue baixa) 4,4%, cefaleia (dor de cabeça) 4,0% e pirexia (febre) 3,6%. Nenhum evento adverso apresentou relação causal com o uso de PRAXBIND.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Não existe experiência clínica com doses acima das recomendadas de PRAXBIND. A maior dose que foi estudada em voluntários sadios foi de 8 g e não foi identificado nenhum problema relacionado à segurança do medicamento. **Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

MS 1.0367.0175

Farm. Resp.: Ana Carolina Scandura Cardillo CRF-SP 22440

Importado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Rod. Régis Bittencourt, km 286 – Itapecerica da Serra - SP

CNPJ 60.831.658/0021-10

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

Biberach an der Riss – Alemanha

SAC 0800 701 6633

Uso restrito a hospitais

Venda sob prescrição médica.



03-5205674

I 21-01

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/05/2021	-	10456 – PRODUTOBIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/05/2021	-	10456 – PRODUTOBIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/05/2021	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	50 MG/ML SOL INJ CT 2 FA VD TRANS X 50 ML
14/08/2019	1983267/19-2	10456 – PRODUTOBIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/08/2019	1983267/19-2	10456 – PRODUTOBIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/08/2019	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	50 MG/ML SOL INJ CT 2 FA VD TRANS X 50 ML
18/01/2019	0052739/19-4	10456 – PRODUTOBIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/01/2019	0052739/19-4	10456 – PRODUTOBIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/01/2019	DIZERES LEGAIS	VP	50 MG/ML SOL INJ CT 2 FA VD TRANS X 50 ML
23/03/2018	0229488/18-5	10456 – PRODUTOBIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/10/2017	2075603/17-8	1513 - PRODUTOBIOLÓGICO - Alteração dos cuidados de conservação	26/02/2018	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	50 MG/ML SOL INJ CT 2 FA VD TRANS X 50 ML
08/11/2017	2187221/17-0	10456 – PRODUTOBIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/11/2017	2187221/17-0	10456 – PRODUTOBIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/11/2017	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	50 MG/ML SOL INJ CT 2 FA VD TRANS X 50 ML

Praxbind[®]

(idarucizumabe)

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

50 mg/mL

Praxbind® idarucizumabe

APRESENTAÇÃO

Solução injetável de 50 mg/mL, embalagem com 2 frascos-ampola de 50 mL.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução injetável contém 50 mg de idarucizumabe.

Excipientes: ácido acético, polissorbato 20, acetato de sódio tri-hidratado, sorbitol, água para injetáveis.

1. INDICAÇÕES

PRAXBIND é um agente reversor específico da dabigatrana e é indicado para pacientes tratados com Pradaxa® (etexilato de dabigatrana) nos casos em que se faz necessária uma reversão rápida dos efeitos anticoagulantes de Pradaxa®, como em cirurgias ou procedimentos de emergência e em casos de sangramento não controlado ou com ameaça à vida.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos Clínicos

Três estudos de Fase I randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo em 283 pacientes (224 tratados com idarucizumabe) foram conduzidos para avaliar a segurança, eficácia, tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica de idarucizumabe administrado sozinho ou após a administração de etexilato de dabigatrana (Pradaxa®). A população investigada consistiu de pacientes saudáveis e pacientes que exibem características populacionais específicas, incluindo idade, peso corporal, raça, sexo e comprometimento renal. Nesses estudos, as doses de idarucizumabe variaram de 20 mg a 8 g e os tempos de infusão variaram de 5 minutos a 1 hora¹. Valores representativos para parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos foram estabelecidos com base em pacientes saudáveis com idade de 45-64 anos que receberam 5 g de idarucizumabe¹.

Um estudo prospectivo, aberto, não randomizado e não controlado (RE-VERSE AD) foi conduzido para investigar o tratamento de pacientes adultos que apresentam ameaça à vida relacionada à dabigatrana ou sangramento não controlado (Grupo A) ou que requeiram cirurgia de emergência ou procedimentos de urgência (Grupo B). O desfecho primário foi a porcentagem máxima de reversão do efeito anticoagulante de dabigatrana dentro de 4 horas após a administração de idarucizumabe, com base na determinação do tempo de trombina diluído (dTT) ou do tempo de coagulação de ecarina (ECT) através de laboratório central. O principal desfecho secundário foi a restauração da hemostasia.

RE-VERSE AD incluiu dados de 503 pacientes: 301 pacientes com sangramento grave (Grupo A) e 202 pacientes com necessidade de procedimento/cirurgia de urgência (Grupo B). Aproximadamente metade dos pacientes em cada grupo era do gênero masculino. A idade média dos pacientes era de 78 anos e a média da depuração de creatinina foi de 52,6 mL/min. 61,5% dos pacientes do Grupo A e 62,4% dos pacientes do Grupo B foram tratados com 110 mg de dabigatrana duas vezes ao dia.

A reversão só foi avaliável para os pacientes que apresentavam tempos de coagulação prolongados antes do tratamento com idarucizumabe. A maioria dos pacientes em ambos os grupos de tratamento (A e B) atingiu reversão completa dos efeitos anticoagulantes de dabigatrana (dTT: 98,7%; ECT: 82,2%; aPTT: 92,5% dos pacientes avaliáveis, respectivamente) nas primeiras 4 horas após a administração de 5 g de idarucizumabe. O efeito reversor foi evidente imediatamente após a administração.

Figura 1 – Reversão do prolongamento do tempo de coagulação induzido por dabigatrana determinado pelo dTT em pacientes do estudo RE-VERSE AD (N=487).

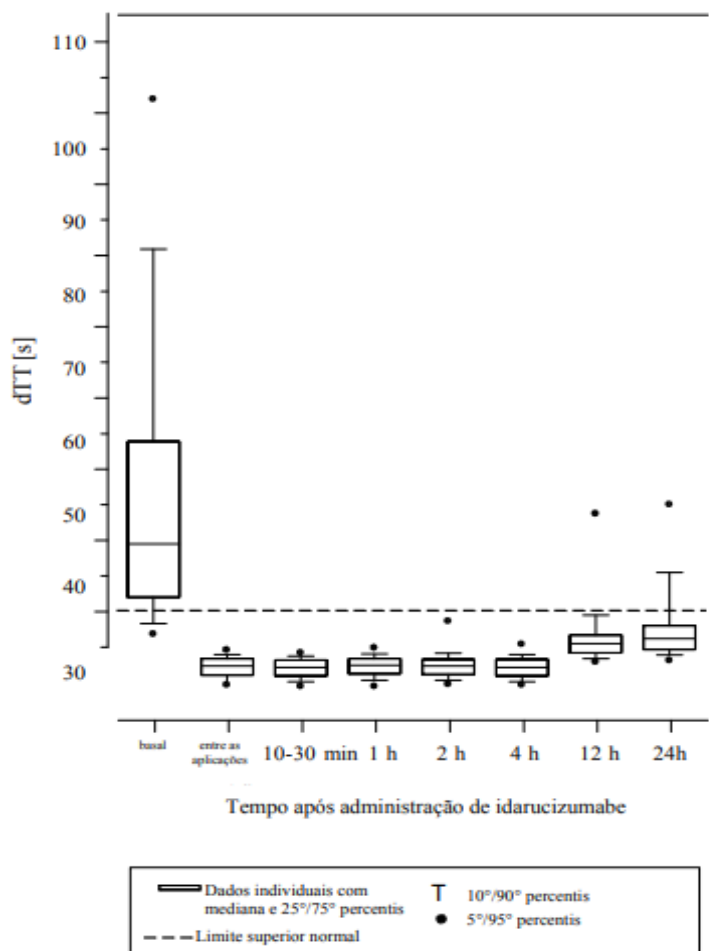


Figura 2 – Reversão do prolongamento do tempo de coagulação induzido por dabigatrana determinado pelo ECT em pacientes do estudo RE-VERSE AD (N=487).

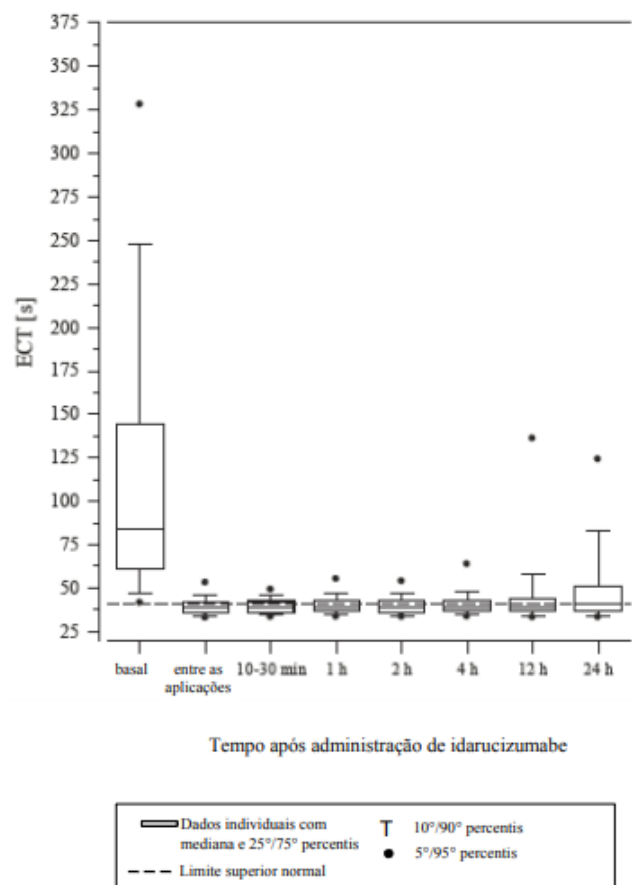
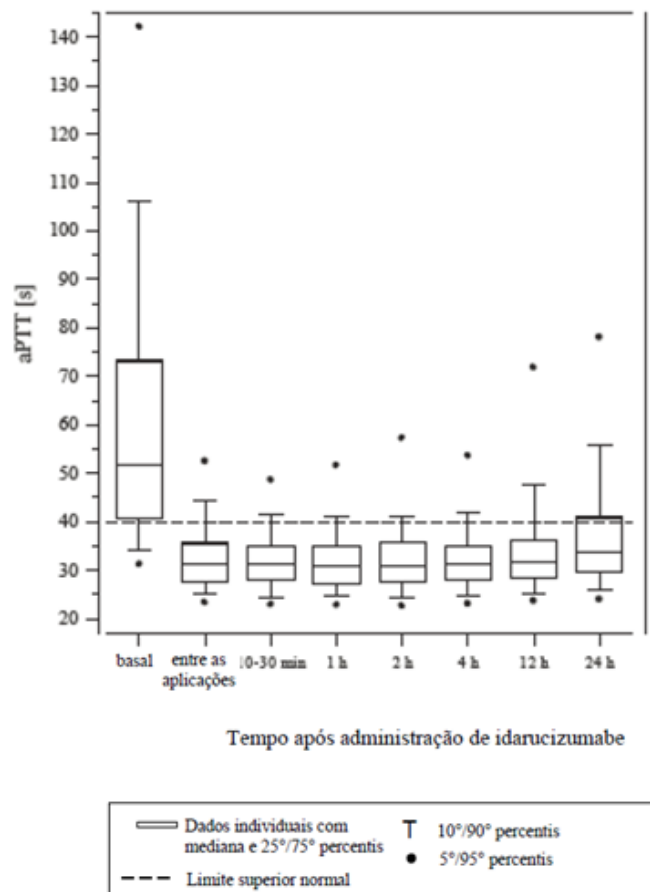


Figura 3 – Reversão do prolongamento do tempo de coagulação induzido por dabigatrana determinado pelo aPTT em pacientes do estudo RE-VERSE AD (N=486).



O restabelecimento da hemostasia foi alcançado em 80,3% dos pacientes avaliáveis que apresentaram sangramentos sérios e a hemostasia normal foi observada em 93,4% dos pacientes que precisaram de procedimento de urgência.

Do total de 503 pacientes, 101 pacientes vieram a óbito; cada um desses óbitos poderia ser atribuído a uma complicação do evento inicial ou associado com comorbidades. Foram relatados eventos trombóticos em 34 pacientes (23 dos 34 pacientes não estavam em terapia antitrombótica no momento do evento) e, em cada um destes casos, o evento trombótico poderia ser atribuído à doença subjacente do paciente. Foram relatados sintomas leves de hipersensibilidade em potencial (pirexia, broncoespasmo, hiperventilação, rash ou prurido). A relação causal com idarucizumabe não pôde ser estabelecida.

Referências bibliográficas:

1. Reilly P. Clinical Overview - Idarucizumab solution for injection/infusion 50 mg/mL. 2015 (c03181960).
2. Reilly P. Clinical Overview Statement - Idarucizumab solution for injection/infusion 50 mg/mL. 2016. (c08961745)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Modo de Ação

Idarucizumabe é um agente reversor específico da dabigatrana (Pradaxa®). Ele é um fragmento de anticorpo monoclonal humanizado (Fab) que se liga à dabigatrana com afinidade muito alta, aproximadamente 300 vezes mais potente do que a afinidade de ligação da dabigatrana com a trombina. O complexo idarucizumabe-dabigatrana é caracterizado por associação rápida e dissociação extremamente lenta, o que resulta em um complexo muito estável. A ligação de idarucizumabe à dabigatrana e seus metabólitos é potente e específica, e neutraliza seus efeitos anticoagulantes.

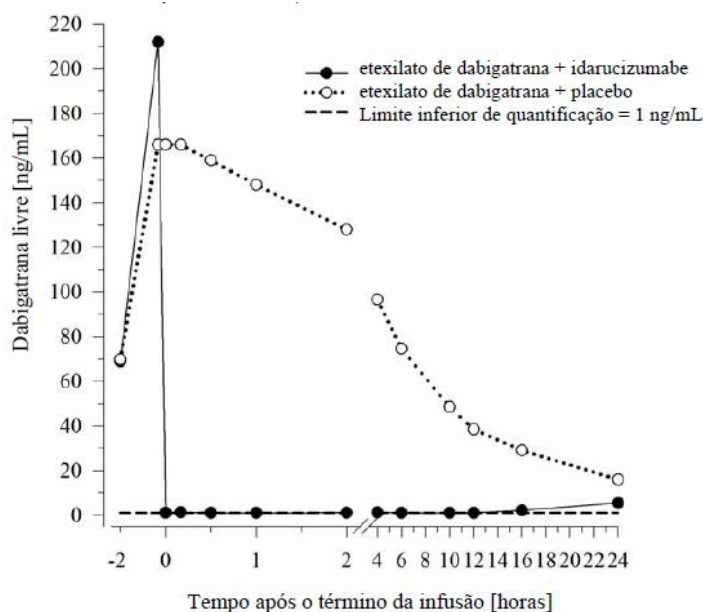
Farmacodinâmica

A farmacodinâmica de idarucizumabe após a administração de etexilato de dabigatrana (Pradaxa®) foi investigada em pacientes saudáveis com idade de 45 a 64 anos que receberam uma dose de 5 g através de infusão intravenosa. A mediana do pico de exposição de dabigatrana nos pacientes saudáveis foi na faixa de uma administração duas vezes ao dia de 150 mg de etexilato de dabigatrana.

Efeito de idarucizumabe na exposição e atividade anticoagulante da dabigatrana

Imediatamente após a administração de idarucizumabe, as concentrações plasmáticas de dabigatrana livre foram reduzidas em mais de 99%, resultando em níveis sem atividade anticoagulante. A maioria dos pacientes mostrou reversão sustentada das concentrações plasmáticas de dabigatrana até 12 horas ($\geq 90\%$). Em um subgrupo de pacientes, foram observadas recorrências das concentrações plasmáticas de dabigatrana não ligada e concomitante elevação dos tempos dos testes de coagulação, possivelmente devido à redistribuição de dabigatrana a partir dos tecidos periféricos. Isto ocorreu 1-24 horas após a administração de idarucizumabe, principalmente nos tempos ≥ 12 horas.

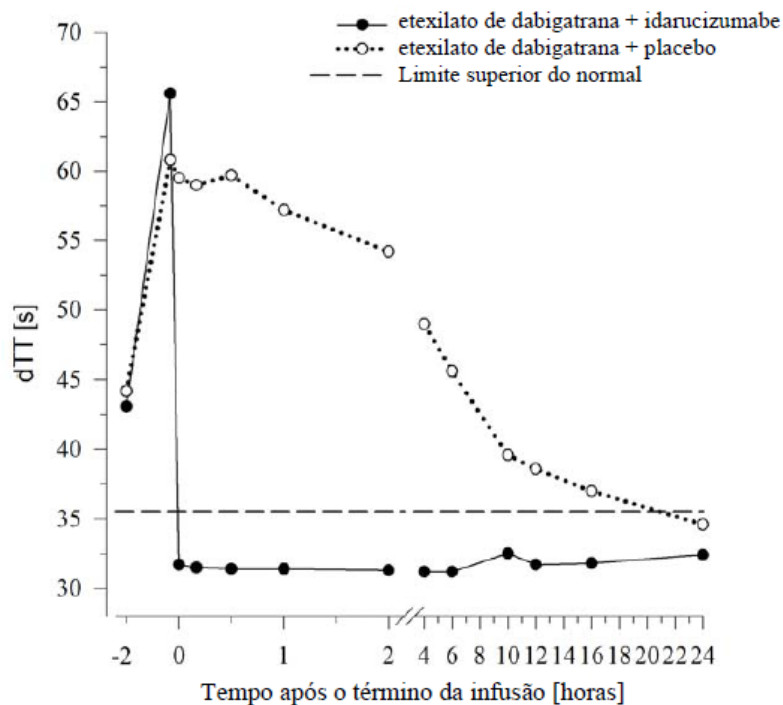
Figura 4 – Níveis plasmáticos de dabigatrana livre no grupo representativo de pacientes saudáveis (administração de idarucizumabe ou placebo em 0 h).



A dabigatrana prolonga o tempo de coagulação dos marcadores de coagulação, como tempo de trombina diluído (dTT), tempo de trombina (TT), tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) e tempo de coagulação de ecarina (ECT), os quais fornecem uma indicação aproximada da intensidade da anticoagulação. Um valor na faixa normal após a administração de idarucizumabe indica que um paciente não está mais sob efeito anticoagulante. Um valor acima da faixa normal pode refletir a dabigatrana ativa residual ou outras condições clínicas, por exemplo, presença de outros medicamentos ou coagulopatia de transfusão. Esses testes foram utilizados para avaliar o efeito anticoagulante da dabigatrana. Uma reversão completa e sustentada do prolongamento do tempo de coagulação induzido pela

dabigatrana foi observada imediatamente após a infusão de idarucizumabe, que durou todo o período de observação de, pelo menos, 24 horas.

Figura 5 – Reversão do prolongamento do tempo de coagulação induzido pela dabigatrana determinado por dTT no grupo representativo de pacientes saudáveis (administração de idarucizumabe ou placebo em 0 h).



Parâmetros de geração de trombina

A dabigatrana exerce efeitos pronunciados nos parâmetros do potencial de trombina endógena (ETP). O tratamento com idarucizumabe normalizou a razão de atraso (lag time) de geração de trombina e o tempo para razão de pico até níveis basais, conforme determinado 0,5 a 12 horas após o final da infusão de idarucizumabe. O idarucizumabe isolado não demonstrou efeito pró-coagulante medido como ETP. Isso sugere que o idarucizumabe não possui efeito pró-trombótico.

Nova administração de etexilato de dabigatrana

Vinte e quatro (24) horas após a infusão de idarucizumabe, uma nova administração de etexilato de dabigatrana resultou na atividade anticoagulante esperada.

Imunogenicidade

Foram testadas amostras de soro de 283 pacientes em estudos de Fase I (224 voluntários tratados com idarucizumabe) e de 501 pacientes para presença de anticorpos de idarucizumabe antes e depois do tratamento. Anticorpos preexistentes com reatividade cruzada ao idarucizumabe foram detectados em aproximadamente 12% (33/283) dos pacientes da Fase I e em 3,8% (19/501) dos pacientes. Não foi observado nenhum impacto na farmacocinética ou efeito de reversão de idarucizumabe ou reações de hipersensibilidade.

Em 4% (10/224) dos pacientes da Fase I foram observados títulos baixos de anticorpos anti-idarucizumabe possivelmente persistentes emergentes do tratamento, e em 1,6% (8/501) dos pacientes sugerindo um baixo potencial imunogênico de idarucizumabe. Em um subgrupo de 6 pacientes da Fase I, o idarucizumabe foi administrado uma segunda vez, dois meses após a primeira administração. Nenhum anticorpo anti-idarucizumabe foi detectado nesses pacientes antes da segunda administração. Em um paciente, anticorpos anti-idarucizumabe emergentes do tratamento foram detectados após a segunda administração. Nove pacientes foram retratados com idarucizumabe. Todos os nove pacientes foram retratados dentro de 6 dias após a primeira dose de idarucizumabe. Nenhum dos pacientes retratados com idarucizumabe foi testado positivamente para anticorpos anti-idarucizumabe.

Farmacocinética

A farmacocinética de idarucizumabe foi investigada em pacientes saudáveis com idade de 45 a 64 anos que receberam uma dose de 5 g através de infusão intravenosa.

Distribuição

O idarucizumabe apresentou disposição cinética multifásica e distribuição extravascular limitada. Após a infusão intravenosa de uma dose de 5 g, a média geométrica do volume de distribuição em estado de equilíbrio (V_{ss}) foi 8,9 L (coeficiente de variação geométrica (gCV) de 24,8%). Na fase terminal, o volume de distribuição (V_z) foi 41,8 L (gCV 22,3%).

Biotransformação

Foram descritas diversas vias que podem contribuir para o metabolismo dos anticorpos. Todas essas vias envolvem a biodegradação do anticorpo em moléculas menores, ou seja, pequenos peptídeos ou aminoácidos que são então reabsorvidos e incorporados na síntese proteica.

Eliminação

O idarucizumabe foi rapidamente eliminado, com depuração total de 47,0 mL/min (gCV 18,4%), uma meia-vida inicial de 47 minutos (gCV 11,4%) e uma meia-vida final de 10,3 h (gCV 18,9%).

Após a administração intravenosa de 5 g de idarucizumabe, 32,1% (gCV 60,0%) da dose foi recuperada na urina dentro de um período de coleta de 6 horas e menos de 1% nas 18 horas seguintes. Assume-se que a parte restante da dose seja eliminada através do catabolismo proteico, principalmente pelos rins.

Foi observada proteinúria após o tratamento com idarucizumabe. A proteinúria transitória é uma reação fisiológica ao excesso de proteína nos rins após a administração de 5 g de idarucizumabe por via intravenosa (injeção em bolus/infusão rápida). A proteinúria transitória normalmente atingiu o pico cerca de 4 h após a administração de idarucizumabe e se normalizou dentro de 12-24 horas. Em alguns casos isolados a proteinúria transitória persistiu por mais de 24 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Não há contraindicações para PRAXBIND.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

PRAXBIND não reverte os efeitos de outros anticoagulantes, pois a substância idarucizumabe se liga especificamente à dabigatрана e reverte seu efeito anticoagulante.

O tratamento com PRAXBIND pode ser utilizado junto com as medidas de suporte padrão clinicamente apropriadas.

Hipersensibilidade

Os riscos e os benefícios em potencial do tratamento de emergência com PRAXBIND em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao idarucizumabe ou a qualquer um dos excipientes (ex. reação anafilatoide) precisam ser avaliados com cautela. Se uma reação anafilática ou outra reação alérgica grave ocorrer, a administração de PRAXBIND deve ser descontinuada imediatamente e a terapia apropriada deve ser iniciada.

Intolerância hereditária à frutose

A dose recomendada de PRAXBIND contém 4,0 g de sorbitol. Em pacientes com intolerância hereditária à frutose, a administração parenteral de sorbitol foi associada a relatos de hipoglicemia, hipofosfatemia, acidose metabólica, aumento no ácido úrico, insuficiência hepática aguda com colapso da função excretora e sintética e óbito.

Portanto, em pacientes com intolerância hereditária à frutose, devem ser avaliados os riscos e os benefícios em potencial do tratamento de emergência com PRAXBIND.

Eventos tromboembólicos

Os pacientes que estão sendo tratados com dabigatрана têm doenças subjacentes que os predispõem a eventos tromboembólicos. A terapia de reversão dos efeitos da dabigatрана expõe os pacientes ao risco de trombos devido à sua doença subjacente. A fim de reduzir esse risco, a retomada do tratamento anticoagulante deve ser considerada assim que apropriado.

Populações especiais

Gravidez, Lactação e Fertilidade

Gravidez: não há dados sobre o uso de PRAXBIND em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento, dada a natureza e o uso clínico pretendido do medicamento.

PRAXBIND pode ser usado durante a gravidez se o benefício clínico esperado ultrapassar os riscos potenciais.

Lactação: não se sabe se idarucizumabe é excretado no leite materno.

Fertilidade: não há dados sobre o efeito de PRAXBIND na fertilidade.

PRAXBIND está classificado na categoria C de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Comprometimento renal

Não é necessário nenhum ajuste de dose em pacientes com comprometimento renal. O comprometimento renal não impactou o efeito reversor de idarucizumabe.

Em estudos de Fase I, PRAXBIND foi avaliado em pacientes com depuração de creatinina (CrCl) variando de 44 a 213 mL/min. Pacientes com depuração de creatinina abaixo de 44 mL/min não foram estudados em Fase I. Dependendo do grau de comprometimento renal, a depuração total foi reduzida em comparação com pacientes saudáveis, o que leva a um aumento na exposição de idarucizumabe.

Com base nos dados de farmacocinética de 347 pacientes com diferentes níveis de função renal (mediana da depuração de creatinina de 21 – 99 mL/min) estima-se que a média de exposição de idarucizumabe (ASC_{0-24h}) aumenta em 38% em pacientes com comprometimento renal leve (CrCl 50–<80 mL/min), em 90% em pacientes com comprometimento renal moderado (CrCl 30–<50 mL/min) e em 146% em pacientes com comprometimento renal grave (0–<30 mL/min). Como a dabigatрана é excretada principalmente pelos rins, observa-se que o aumento da exposição da dabigatрана está associado com a piora da função renal.

Com base nestes dados e na extensão da reversão do efeito anticoagulante de dabigatрана nos pacientes, o comprometimento renal não impacta o efeito reversor de idarucizumabe.

Comprometimento hepático

Não foi observado um impacto do comprometimento hepático (avaliado por lesão hepática, determinada por testes de função hepática elevados) na farmacocinética do idarucizumabe. Assim, não é necessário ajuste de dose em pacientes com lesão hepática.

O idarucizumabe foi estudado em 58 pacientes com diferentes graus de comprometimento hepático. Comparada a 272 pacientes sem comprometimento hepático, a ASC mediana de idarucizumabe foi alterada em -6%, 37% e 10% em pacientes com elevação de AST/ALT de 1 a <2x LSN (N=34), 2 a <3x LSN (N=3) e >3x LSN (N=21), respectivamente. Com base nos dados farmacocinéticos de 12 pacientes com doença hepática, a ASC do idarucizumabe aumentou 10% em comparação com os pacientes sem doença hepática.

Pacientes geriátricos/sexo/raça

Com base nas análises de farmacocinética da população, sexo, idade e raça não apresentam um efeito clinicamente significativo na farmacocinética de idarucizumabe.

Pacientes pediátricos

A segurança e a eficácia de PRAXBIND na população pediátrica não foram estabelecidas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação entre PRAXBIND e outros medicamentos. Com base nas propriedades farmacocinéticas e na alta especificidade de ligação com a dabigatрана, é improvável que ocorram interações clinicamente relevantes com outros medicamentos.

Investigações pré-clínicas não demonstraram interações com expansores de volume, concentrados do fator de coagulação e anticoagulantes além da dabigatрана.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha sob refrigeração (temperatura entre 2 °C e 8 °C), protegido da luz. Não congelar. O prazo de validade de PRAXBIND é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Antes do uso, o frasco fechado pode ser mantido em temperatura até 30 °C por até 48 horas, desde que armazenado na embalagem original a fim de proteger da luz.

Uma vez que a solução tenha sido retirada do frasco ampola, a estabilidade físico-química de PRAXBIND durante o uso foi demonstrada por 6 horas a temperatura até 30°C. A solução não deve ser exposta à luz por mais de 6 horas (no frasco ampola fechado e/ou em uso).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

PRAXBIND solução injetável é um líquido claro a levemente opaco, incolor a levemente amarelado. A solução é livre de partículas estranhas e pode conter poucas partículas típicas translúcidas, brancas a esbranquiçadas. **Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada de PRAXBIND é de 5 g (2 frascos de 2,5 g/50 mL cada).

PRAXBIND (2 frascos de 2,5 g/50 mL cada) deve ser administrado pela via intravenosa, com duas infusões consecutivas durante 5 a 10 minutos cada (Figura 2) ou como uma injeção em bolus (Figura 3). Em um número limitado de pacientes, a recorrência de dabigatrana livre (não ligada) no plasma e a concomitante prolongação dos testes de coagulação ocorreram em até 24 horas após a administração de idarucizumabe.

A administração de uma segunda dose de PRAXBIND (5 g) pode ser considerada nas seguintes situações:

- Recorrência de sangramento clinicamente relevante em conjunto com tempos de coagulação prolongados; ou
- Pacientes que requerem uma segunda cirurgia de emergência/procedimento de urgência e que apresentam tempos de coagulação prolongados.

Os parâmetros relevantes de coagulação são: tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT), tempo de trombina diluído (dTT) ou tempo de coagulação de ecarina (ECT).

Instruções de Uso

Antes da administração, devem-se inspecionar visualmente os frascos de PRAXBIND para verificar a ausência de material particulado e descoloração.

O preparo e administração de PRAXBIND devem ocorrer em condições assépticas. Do ponto de vista microbiológico, caso o preparo e a administração não ocorram em condições assépticas (ou seja, caso o método de abertura não evite o risco de contaminação microbiana), o produto deve ser administrado imediatamente após sua retirada do frasco. Caso não seja utilizado imediatamente, o período de armazenamento durante o uso e as condições de armazenamento antes do uso, estão sob a responsabilidade do utilizador.

Não é necessária proteção contra a luz ambiente durante a infusão de PRAXBIND (vide item 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO).



Figura 1 – Dose recomendada de PRAXBIND fornecida em dois frascos.

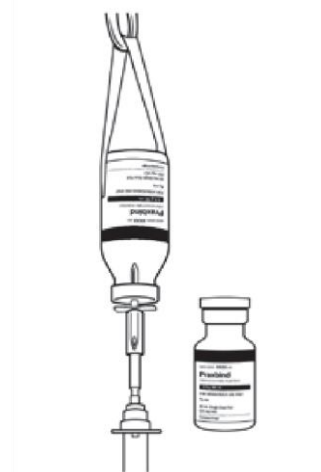


Figura 2 – Duas infusões consecutivas por frascos suspensos.



Figura 3 – Injete os dois frascos consecutivamente através da seringa.

PRAXBIND não deve ser misturado com outros medicamentos. Um acesso intravenoso preexistente pode ser utilizado para a administração de PRAXBIND. O acesso venoso deve ser lavado com solução de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) antes e ao final da infusão de PRAXBIND. Não se deve administrar nenhuma outra infusão em paralelo através do mesmo acesso intravenoso.

PRAXBIND é apenas para uso único e não contém conservantes.

Não foi observada nenhuma incompatibilidade entre PRAXBIND e conjuntos de infusão de cloreto de polivinila, polietileno ou poliuretano ou seringas de polipropileno.

A fim de melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, é recomendado que o nome comercial e o número do lote do produto administrado sejam claramente registrados no prontuário do paciente.

Reiniciando a Terapia Antitrombótica

O tratamento com Pradaxa® (etexilato de dabigatran) pode ser reiniciado 24 horas após a administração de PRAXBIND se o paciente estiver clinicamente estável e se a hemostasia adequada foi alcançada.

Após a administração de PRAXBIND, outra terapia antitrombótica (ex., heparina de baixo peso molecular) pode ser iniciada a qualquer momento se o paciente estiver clinicamente estável e se a hemostasia adequada tiver sido alcançada. A ausência de terapia antitrombótica expõe os pacientes ao risco trombótico da sua doença de base.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência em Ensaios Clínicos

Uma vez que os ensaios clínicos são conduzidos em condições muito amplas e variadas, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas com as taxas nos ensaios clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Três ensaios clínicos em voluntários saudáveis foram concluídos, nos quais 224 indivíduos foram tratados com idarucizumabe. Nestes ensaios, durante o período de tratamento, a frequência global de eventos adversos foi semelhante entre os indivíduos tratados com idarucizumabe (55/224, 25%) e tratados com placebo (26/105, 25%). Entre os indivíduos tratados com idarucizumabe, o evento adverso notificado com uma frequência maior ou igual a 5% dos indivíduos foi a cefaleia (12/224, 5%).

Na análise final do estudo REVERSE AD™ (REVERSAL Effects of idarucizumab on Active Dabigatran), um total de 503 pacientes foi tratado com dabigatran, aos quais também foi administrado idarucizumabe, quer porque necessitaram de uma cirurgia de emergência ou procedimento de urgência, ou porque apresentaram sangramento com risco de vida ou não controlado.

Após a análise final do estudo clínico, os eventos adversos detectados com maior frequência foram constipação (6,6%), náusea (4,6%), hipotensão (4,4%), cefaleia (4,0%) e pirexia (3,6%).

Dos 503 pacientes tratados com etexilato de dabigatran em todo o período de estudo, 101 pacientes morreram, 20 no primeiro dia após a administração de idarucizumabe; cada uma dessas mortes poderia ser atribuída como uma complicação do evento de base ou associada com comorbidades.

A avaliação de todos os eventos adversos coletados individualmente durante os estudos clínicos não revelou que existam fatos ou evidências que estabeleçam relação causal entre estes eventos adversos e idarucizumabe. Portanto, nenhum evento adverso com relação causal com PRAXBIND foi identificado.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não existe experiência clínica com superdose de PRAXBIND. A maior dose que foi estudada em voluntários saudáveis foi de 8 g e nenhum sinal que afete a segurança foi identificado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS 1.0367.0175

Farm. Resp.: Ana Carolina Scandura Cardillo - CRF-SP 22440

Importado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.
Rod. Régis Bittencourt, Km 286 – Itapecerica da Serra - SP
CNPJ 60.831.658/0021-10

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
Biberach an der Riss – Alemanha
SAC 0800 701 6633

Uso restrito a hospitais

Venda sob prescrição médica



03-5205674/I 21-02

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/05/2021	-	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/05/2021	-	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/05/2021	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	50 MG/ML SOL INJ CT 2 FA VD TRANS X 50 ML
19/04/2021	1492204/21-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/04/2021	1492204/21-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/04/2021	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	50 MG/ML SOL INJ CT 2 FA VD TRANS X 50 ML
18/01/2019	0052739/19-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/01/2019	0052739/19-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/01/2019	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VPS	50 MG/ML SOL INJ CT 2 FA VD TRANS X 50 ML
23/03/2018	0229488/18-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/10/2017	2075603/17-8	1513 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração dos cuidados de conservação	26/02/2018	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	50 MG/ML SOL INJ CT 2 FA VD TRANS X 50 ML
08/11/2017	2187221/17-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/11/2017	2187221/17-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/11/2017	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	50 MG/ML SOL INJ CT 2 FA VD TRANS X 50 ML