ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Praxbind 2,5 g/50 mL soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di soluzione iniettabile o per infusione contiene 50 mg di idarucizumab.

Ogni flaconcino contiene 2,5 g di idarucizumab in 50 mL.

Idarucizumab è prodotto mediante la tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese.

Eccipienti con effetti noti

Ogni flaconcino contiene 2 g di sorbitolo e 25 mg di sodio in 50 mL (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione

Soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Praxbind è un inattivatore specifico per dabigatran ed è indicato nei pazienti adulti trattati con dabigatran etexilato nei casi in cui si rende necessaria l'inattivazione rapida dei suoi effetti anticoagulanti:

- negli interventi chirurgici di emergenza/nelle procedure urgenti;
- nel sanguinamento potenzialmente fatale o non controllato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Limitato esclusivamente all'uso ospedaliero.

Posologia

La dose raccomandata è di 5 g di idarucizumab (2 flaconcini da 2,5 g/50 mL).

In un sottogruppo di pazienti, la ricomparsa di concentrazioni plasmatiche di dabigatran non legato e il prolungamento concomitante dei valori dei test di coagulazione si sono manifestati fino a 24 ore dopo la somministrazione di idarucizumab (vedere paragrafo 5.1).

La somministrazione di una seconda dose da 5 g di idarucizumab può essere presa in considerazione nelle seguenti situazioni:

- in presenza di recidiva di sanguinamento clinicamente rilevante con tempi di coagulazione prolungati, o
- se la ricomparsa del sanguinamento dovesse essere potenzialmente pericolosa per la vita e se si dovessero osservare tempi di coagulazione prolungati, o

- se i pazienti dovessero avere necessità di un secondo intervento chirurgico di emergenza/una seconda procedura d'urgenza e presentare tempi di coagulazione prolungati.

I parametri di coagulazione da considerare sono il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), il tempo di trombina su plasma diluito (dTT) o il tempo di coagulazione all'ecarina (ECT) (vedere paragrafo 5.1).

Non è stata studiata una dose massima giornaliera.

Ripresa della terapia antitrombotica
Il trattamento con dabigatran etexilato può essere ripreso 24 ore dopo la somministrazione di idarucizumab, se il paziente è clinicamente stabile e se è stata raggiunta un'emostasi adeguata.

Dopo la somministrazione di idarucizumab, è possibile avviare, in qualsiasi momento, un'altra terapia antitrombotica (ad es. eparina a basso peso molecolare), se il paziente è clinicamente stabile e se è stata raggiunta un'emostasi adeguata.

L'assenza di terapia antitrombotica espone i pazienti al rischio trombotico intrinseco alla loro patologia o condizione di base.

Popolazioni speciali

Anziani
Nei pazienti anziani di età pari o superiore a 65 anni non sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione renale
Nei pazienti con compromissione renale non sono necessari aggiustamenti della dose. La compromissione renale non ha influito sull'effetto inattivante di idarucizumab (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione epatica
Nei pazienti con compromissione epatica non sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Praxbind nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Praxbind (2 flaconcini da 2,5 g/50 mL) viene somministrato per via endovenosa, tramite due infusioni consecutive di 5-10 minuti ciascuna o tramite iniezione in bolo.

Per ulteriori istruzioni per l'uso e la manipolazione vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Nessuna.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Idarucizumab si lega specificamente a dabigatran e ne inattiva l'effetto anticoagulante. Non inattiva gli effetti di altri anticoagulanti (vedere paragrafo 5.1).

Il trattamento con Praxbind può essere usato in concomitanza con le misure standard di supporto della coagulazione, ritenute clinicamente appropriate.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità

In pazienti con ipersensibilità nota (ad es. reazione anafilattoide) a idarucizumab o ad uno qualsiasi degli eccipienti, il rischio legato all'uso di Praxbind deve essere valutato con cautela a fronte del beneficio potenziale di un tale trattamento di emergenza. Se si manifesta una reazione anafilattica o un'altra reazione allergica grave, la somministrazione di Praxbind deve essere interrotta immediatamente e deve essere avviata una terapia appropriata.

Intolleranza ereditaria al fruttosio

La dose raccomandata di Praxbind contiene 4 g di sorbitolo come eccipiente. Nei pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio, la somministrazione parenterale di sorbitolo è stata associata a casi di ipoglicemia, ipofosfatemia, acidosi metabolica, aumento dell'acido urico, insufficienza epatica acuta con degrado della funzione escretoria e di sintesi e morte. Pertanto, nei pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio il rischio del trattamento con Praxbind deve essere valutato a fronte del beneficio potenziale di un tale trattamento di emergenza. Se Praxbind viene somministrato a questi pazienti, sono necessarie cure mediche intensificate durante l'esposizione a Praxbind e nelle 24 ore successive all'esposizione.

Eventi tromboembolici

I pazienti in terapia con dabigatran presentano stati patologici di base che li predispongono a eventi tromboembolici. L'inattivazione dell'effetto della terapia con dabigatran espone i pazienti al rischio trombotico intrinseco alla loro patologia di base. Per ridurre questo rischio, si deve prendere in considerazione la ripresa della terapia anticoagulante non appena sia clinicamente appropriato (vedere paragrafo 4.2).

Test delle proteine nelle urine

Dopo somministrazione endovenosa di 5 g di idarucizumab in bolo/in tempi rapidi, Praxbind causa proteinuria transitoria quale reazione fisiologica all'elevato passaggio di proteine attraverso i reni (vedere paragrafo 5.2). La proteinuria transitoria non è indice di danno renale; ciò deve essere tenuto in considerazione in caso di esame delle urine.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene 50 mg di sodio per dose equivalente a 2,5% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi formali d'interazione con Praxbind e altri medicinali. Sulla base delle proprietà farmacocinetiche e dell'elevata specificità del legame con dabigatran, si considera improbabile la comparsa di interazioni clinicamente rilevanti con altri medicinali.

Studi preclinici con idarucizumab non hanno evidenziato interazioni con:

- espansori del volume plasmatico
- concentrati di fattori della coagulazione, quali i concentrati del complesso protrombinico (PCC, ad es. fattore III e fattore IV), PCC attivati (aPCC) e fattore VIIa ricombinante

- altri anticoagulanti (ad es. inibitori della trombina diversi da dabigatran, inibitore del fattore Xa compresa l'eparina a basso peso molecolare, antagonisti della vitamina K, eparina). Ne consegue che idarucizumab non inattiva gli effetti di altri anticoagulanti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati relativi all'uso di idarucizumab in donne in gravidanza. Data la natura e l'uso clinico previsto del medicinale, non sono stati effettuati studi di tossicità riproduttiva e dello sviluppo. Praxbind può essere usato durante la gravidanza se il beneficio clinico previsto è superiore ai rischi potenziali.

Allattamento

Non è noto se idarucizumab/metaboliti siano escreti nel latte materno.

Fertilità

Non ci sono dati relativi all'effetto di idarucizumab sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza di Praxbind è stata valutata in uno studio di fase III, condotto su 503 pazienti che presentavano sanguinamento non controllato o che necessitavano di un intervento chirurgico o procedure di emergenza e che erano in terapia con Pradaxa (dabigatran etexilato), oltre che in studi di fase I su 224 volontari. Inoltre, 359 pazienti sono stati arruolati in un programma globale di monitoraggio della somministrazione di idarucizumab per raccogliere dati sugli schemi di impiego nel mondo reale. Un paziente pediatrico è stato trattato nell'ambito di uno studio di sicurezza.

Non sono state identificate reazioni avverse.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono esperienze cliniche di sovradosaggio di idarucizumab.

La dose singola più elevata di idarucizumab studiata in soggetti sani è stata di 8 g. In questo gruppo non sono stati identificati segnali di sicurezza.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: tutti gli altri prodotti terapeutici, antidoti, codice ATC: V03AB37

Meccanismo d’azione

Idarucizumab è un inattivatore specifico per dabigatran. È un frammento di anticorpo monoclonale umanizzato (Fab) che si lega con altissima affinità a dabigatran, circa 300 volte più potente dell’affinità di legame di dabigatran per la trombina. Il complesso idarucizumab-dabigatran è caratterizzato da una associazione rapida e da una dissociazione estremamente lenta che lo rendono un complesso molto stabile. Idarucizumab si lega in maniera potente e specifica a dabigatran e ai suoi metaboliti e ne neutralizza l’effetto anticoagulante.

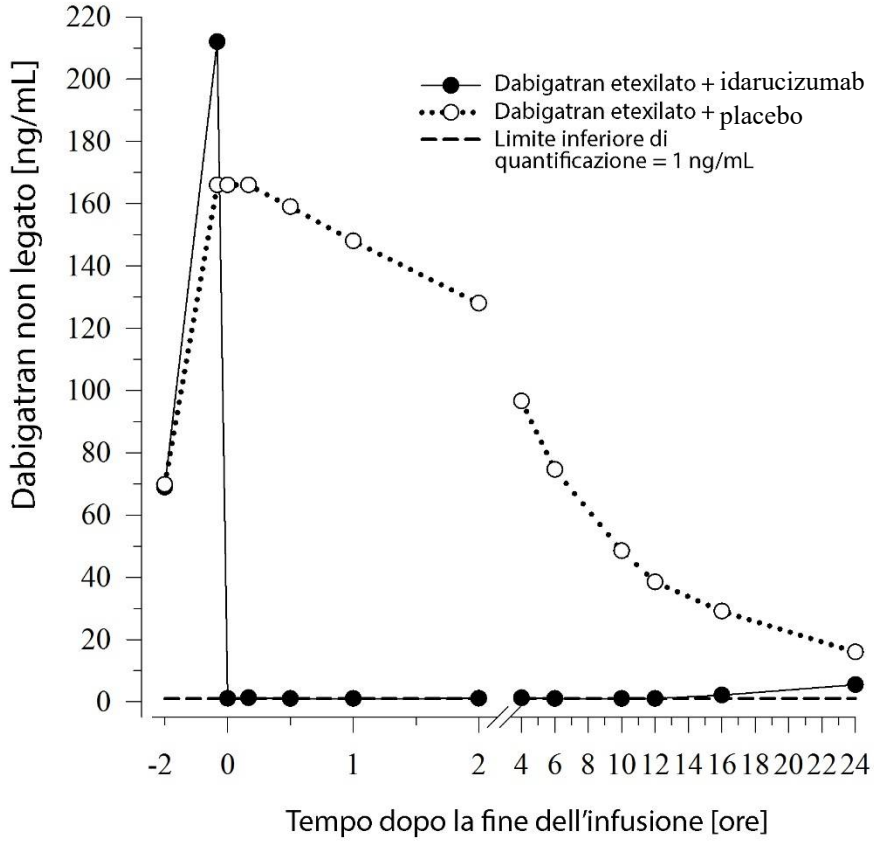
Effetti farmacodinamici

La farmacodinamica di idarucizumab dopo la somministrazione di dabigatran etexilato è stata studiata in studi di fase I, condotti su 141 soggetti, di cui sono riportati i dati relativi ad un sottogruppo, considerato rappresentativo, costituito da 6 soggetti sani di età compresa tra 45 e 64 anni che ricevevano una dose da 5 g per infusione endovenosa. Nei soggetti sani studiati l’esposizione massima mediana a dabigatran era sovrapponibile a quella dei pazienti trattati con dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno.

Effetto di idarucizumab sull’esposizione e sull’attività anticoagulante di dabigatran
Immediatamente dopo la somministrazione di idarucizumab, le concentrazioni plasmatiche di dabigatran non legato risultavano ridotte di oltre il 99%, determinando concentrazioni prive di attività anticoagulante.

La maggior parte dei pazienti ha mostrato una riduzione sostenuta delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran fino a 12 ore (≥ 90%). In un sottogruppo di pazienti, sono stati osservati un rinnalzamento delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran non legato e l’aumento concomitante dei valori dei tempi di coagulazione, probabilmente a causa della ridistribuzione di dabigatran dalla periferia. Ciò si è verificato nell’arco di 1-24 ore dopo la somministrazione di idarucizumab, principalmente alle rilevazioni temporali effettuate a ≥ 12 ore.

Figura 1 – Livelli plasmatici di dabigatran non legato nel gruppo rappresentativo di soggetti sani (somministrazione di idarucizumab o placebo a 0 h)



Dabigatran prolunga il tempo di coagulazione misurato mediante i marcatori della coagulazione quali dTT, TT, aPTT ed ECT, che forniscono un'indicazione approssimativa dell'intensità dell'anticoagulazione. Dopo la somministrazione di idarucizumab, un valore rientrante nell'intervallo di normalità indica che un paziente non è più scoagulato. Un valore superiore all'intervallo di normalità può indicare la presenza di un residuo attivo di dabigatran o di altre condizioni cliniche, ad es. la presenza di altri medicinali o una coagulopatia da trasfusione. Questi test sono stati utilizzati per valutare l'effetto anticoagulante di dabigatran. Una completa e sostenuta inattivazione dell'effetto indotto da dabigatran sul prolungamento del tempo di coagulazione è stata osservata immediatamente dopo l'infusione di idarucizumab ed è perdurata per l'intero periodo di osservazione di almeno 24 ore.

Figura 2 – Inattivazione dell'effetto indotto da dabigatran sul prolungamento del tempo di coagulazione, determinato mediante dTT nel gruppo rappresentativo di soggetti sani (somministrazione di idarucizumab o placebo a 0 h)

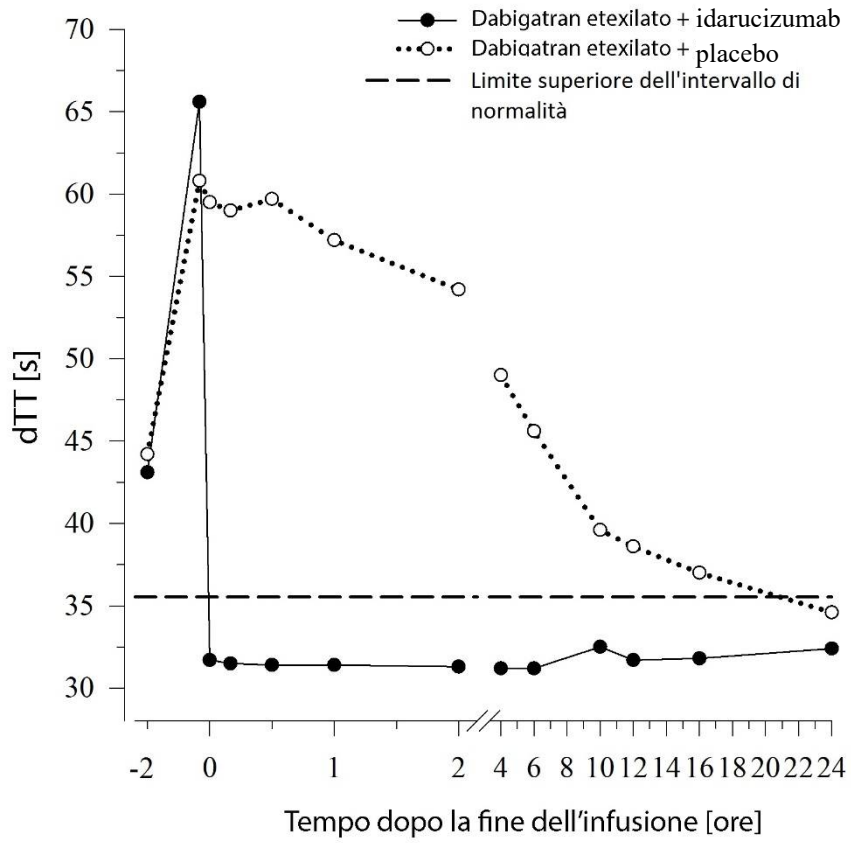
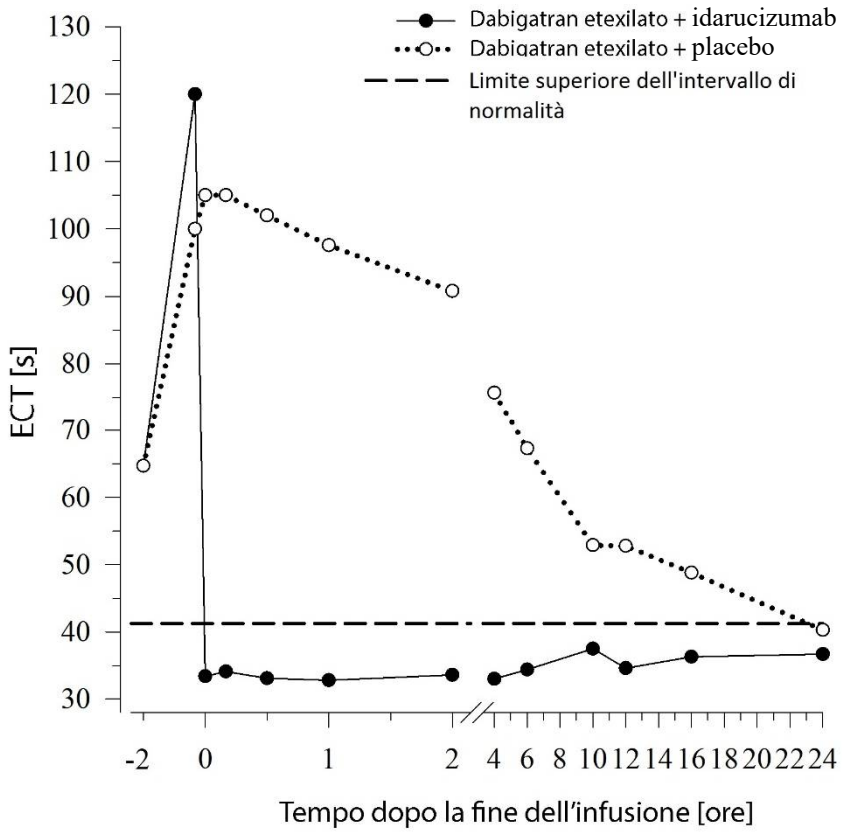


Figura 3 – Inattivazione dell'effetto indotto da dabigatran sul prolungamento del tempo di coagulazione, determinato mediante ECT nel gruppo rappresentativo di soggetti sani (somministrazione di idarucizumab o placebo a 0 h)



Parametri di generazione della trombina
Dabigatran esercita un effetto pronunciato sui parametri della potenziale capacità endogena di generazione della trombina (Endogenous Thrombin Potential, ETP). Il trattamento con idarucizumab ha riportato ai livelli basali sia il rapporto del tempo di latenza della trombina sia il rapporto del tempo di picco, misurati dopo 0,5-12 ore dalla fine dell'infusione di idarucizumab. Idarucizumab di per sé non ha mostrato di influenzare l'ETP in senso procoagulante. Questo suggerisce che idarucizumab non ha alcun effetto protrombotico.

Risomministrazione di dabigatran etexilato
Ventiquattro ore dopo l'infusione di idarucizumab, la risomministrazione di dabigatran etexilato ha determinato l'attività anticoagulante attesa.

Farmacodinamica preclinica
È stato utilizzato un modello di trauma nei suini in cui è stata indotta una lesione epatica da impatto, successivamente alla somministrazione di dabigatran dopo concentrazioni sovraterapeutiche circa 10 volte maggiori i livelli plasmatici nell'uomo. Idarucizumab ha inattivato con efficacia e rapidità il sanguinamento potenzialmente fatale entro 15 minuti dall'iniezione. Tutti i suini sono sopravvissuti a dosi di idarucizumab di circa 2,5 e 5 g. Senza idarucizumab, la mortalità nel gruppo anticoagulato era del 100%.

Efficacia e sicurezza clinica

Tre studi randomizzati di fase I, in doppio cieco, controllati verso placebo sono stati condotti in 283 soggetti (224 trattati con idarucizumab), per valutare sicurezza, efficacia, tollerabilità, farmacocinetica e farmacodinamica di idarucizumab, somministrato da solo o dopo la somministrazione di dabigatran etexilato. La popolazione studiata era composta da soggetti sani e soggetti con caratteristiche specifiche quali età, peso corporeo, razza, sesso e compromissione renale.

In questi studi le dosi di idarucizumab variavano da 20 mg a 8 g e i tempi di infusione da 5 minuti a 1 ora.

I valori di riferimento per i parametri farmacocinetici e farmacodinamici sono stati stabiliti prendendo in considerazione soggetti sani di età compresa tra 45-64 anni che ricevevano 5 g di idarucizumab (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Uno studio prospettico, in aperto, non randomizzato, non controllato (RE-VERSE AD) è stato condotto per valutare il trattamento di pazienti adulti che con dabigatran presentavano sanguinamento potenzialmente fatale o non controllato (gruppo A) o per i quali si erano resi necessari interventi chirurgici di emergenza o procedure d'urgenza (gruppo B). L'endpoint primario era rappresentato dalla percentuale massima di inattivazione dell'effetto anticoagulante di dabigatran nelle 4 ore successive alla somministrazione di idarucizumab, calcolata dal laboratorio centrale sulla base della determinazione del dTT o dell'ECT. Un endpoint secondario rilevante era rappresentato dal ripristino dell'emostasi.

Lo studio RE-VERSE AD comprendeva i dati relativi a 503 pazienti: 301 pazienti con sanguinamento grave (gruppo A) e 202 pazienti che necessitavano di una procedura/intervento chirurgico d'urgenza (gruppo B). Circa metà dei pazienti in ogni gruppo era di sesso maschile. L'età mediana era di 78 anni e la clearance mediana della creatinina (ClCr) era 52,6 mL/min. Il 61,5% dei pazienti nel gruppo A e il 62,4% dei pazienti nel gruppo B erano stati trattati con dabigatran 110 mg due volte al giorno.

È stato possibile valutare l'inattivazione solo per i pazienti che presentavano tempi di coagulazione prolungati prima del trattamento con idarucizumab. La maggior parte dei pazienti in entrambi i gruppi A e B ha raggiunto l'inattivazione completa dell'effetto anticoagulante di dabigatran (rispettivamente dTT: 98,7%; ECT: 82,2%; aPTT: 92,5% dei pazienti valutabili) nelle prime 4 ore successive alla somministrazione di 5 g di idarucizumab. Gli effetti inattivanti erano evidenti immediatamente dopo la somministrazione.

Figura 4 – Inattivazione dell'effetto indotto da dabigatran sul prolungamento del tempo di coagulazione, determinato mediante dTT nei pazienti partecipanti allo studio RE-VERSE AD (N = 487)

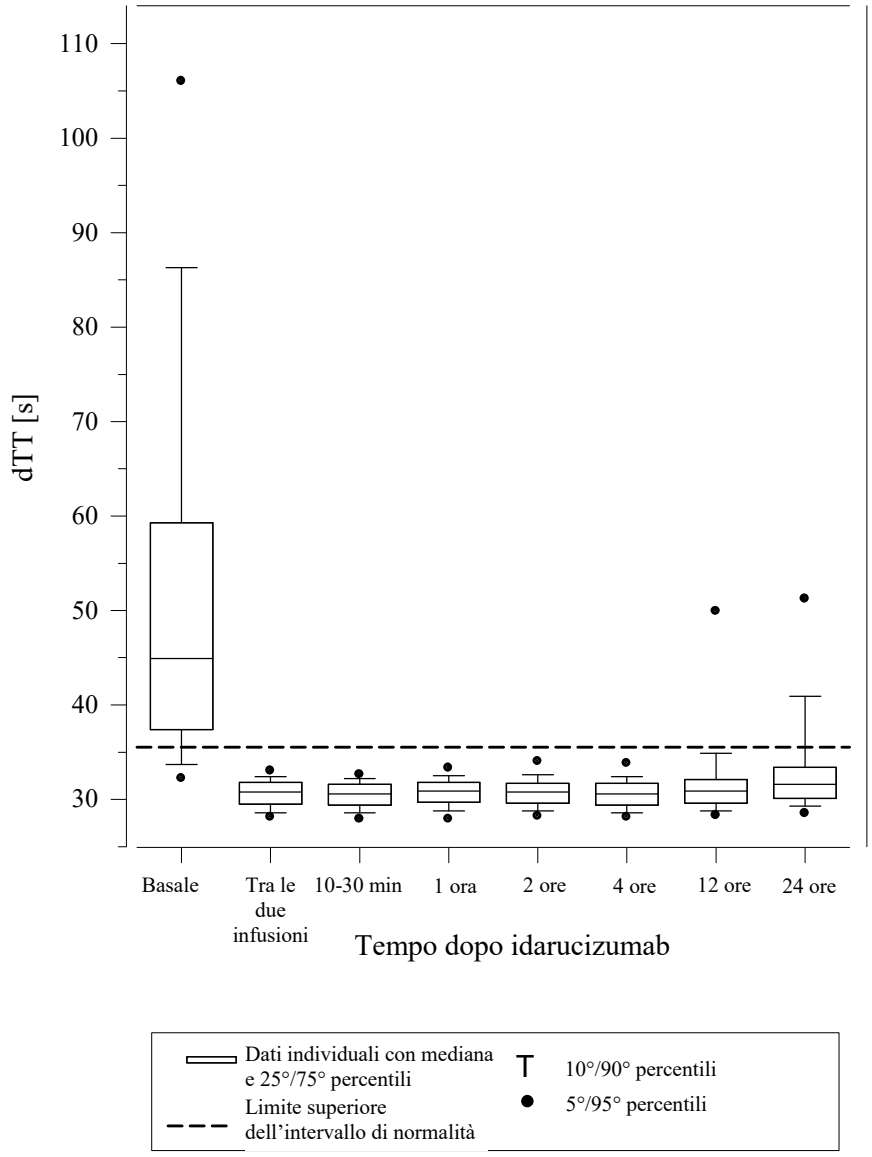


Figura 5 – Inattivazione dell'effetto indotto da dabigatran sul prolungamento del tempo di coagulazione, determinato mediante ECT nei pazienti partecipanti allo studio RE-VERSE AD (N = 487)

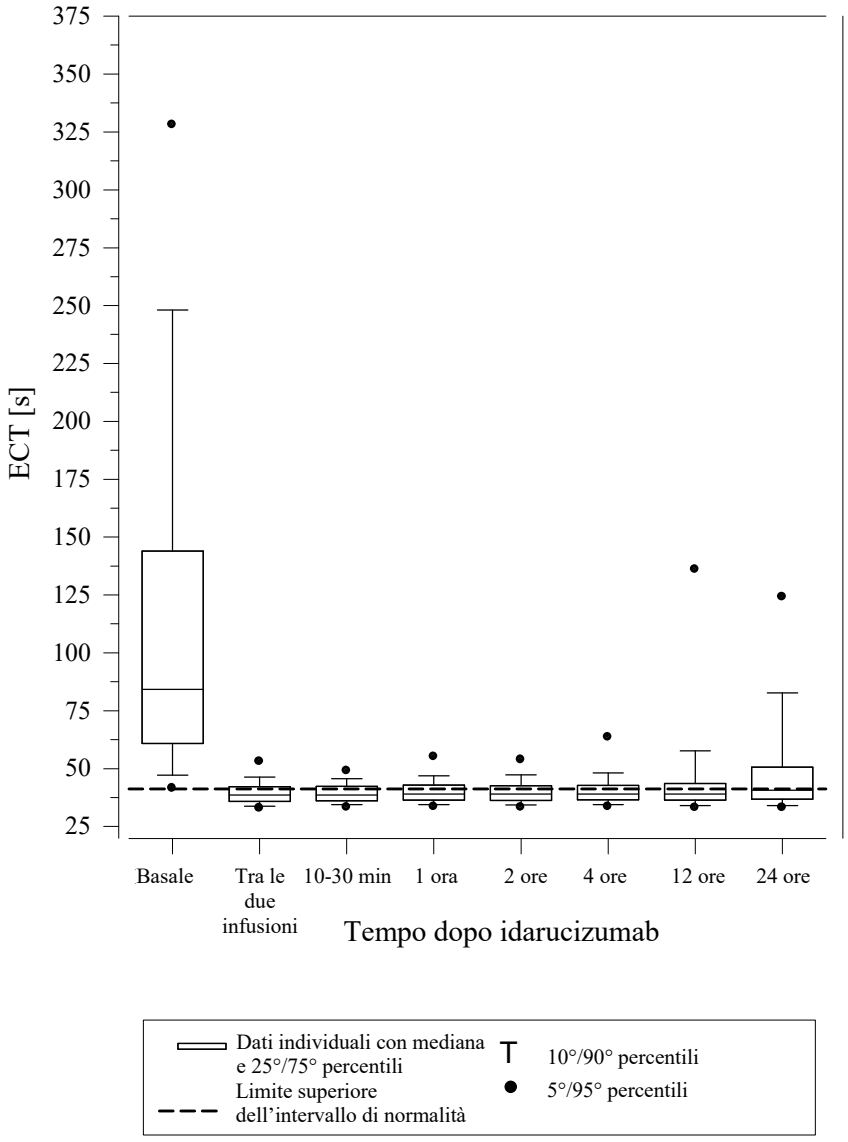
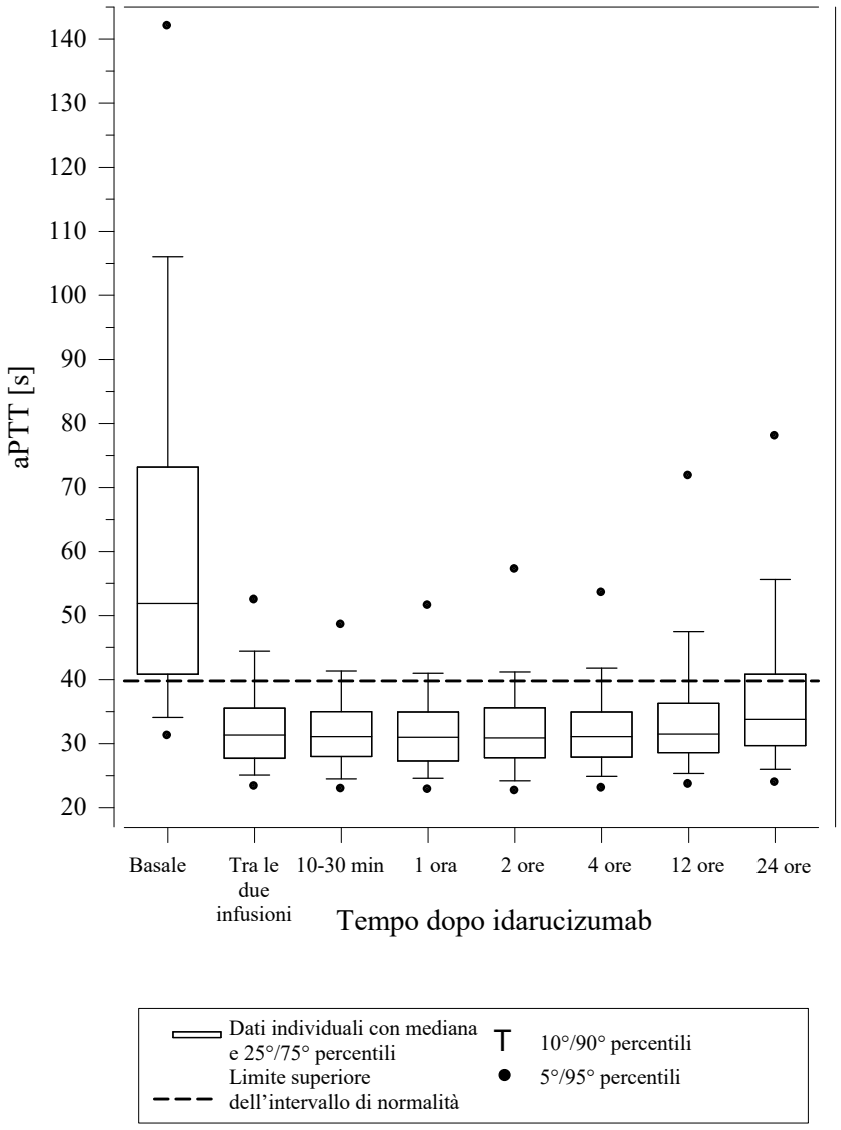


Figura 6 – Inattivazione dell'effetto indotto da dabigatran sul prolungamento del tempo di coagulazione, determinato mediante aPTT nei pazienti partecipanti allo studio RE-VERSE AD (N = 486)



Il ripristino dell'emostasi è stato raggiunto nell'80,3% dei pazienti valutabili che presentavano sanguinamento grave e la normale emostasi è stata osservata nel 93,4% dei pazienti per i quali si era resa necessaria una procedura d'urgenza.

Sul totale di 503 pazienti, 101 pazienti sono deceduti; ciascuno di questi decessi potrebbe essere attribuito o a complicanza dell'evento o essere associato a comorbilità. Eventi trombotici sono stati segnalati in 34 pazienti (23 dei quali non erano in terapia antitrombotica al momento dell'evento) e, in ciascuno di questi casi, l'evento trombotico potrebbe essere attribuito alla condizione patologica di base del paziente. Sono stati segnalati sintomi lievi di potenziale ipersensibilità (piressia, broncospasmo, iperventilazione, eruzione cutanea o prurito). Non è stato possibile stabilire una relazione causale con idarucizumab.

Popolazione pediatrica

Un paziente pediatrico è stato incluso in uno studio di sicurezza a dose singola in aperto sulla somministrazione endovenosa di idarucizumab. Nello studio sono stati arruolati pazienti pediatrici provenienti da studi clinici su dabigatran etexilato nel trattamento e nella prevenzione secondaria del tromboembolismo venoso (TEV). Per essere inclusi, i pazienti dovevano presentare una condizione clinica che richiedesse una rapida inattivazione dell'effetto anticoagulante di dabigatran. Il paziente (di

età compresa tra 16 e 18 anni) è stato trattato con dabigatran etexilato per la prevenzione secondaria del TEV a causa della presenza di un fattore di rischio clinico. Un episodio di sanguinamento ha richiesto un intervento chirurgico e un'emostasi adeguata. Il trattamento con 5 g di idarucizumab ha portato a una inattivazione rapida e completa dell'effetto anticoagulante di dabigatran. La farmacocinetica di idarucizumab e i suoi effetti sulla farmacodinamica sono stati coerenti con i dati ottenuti negli adulti.

Immunogenicità

Campioni sierici di 283 soggetti partecipanti a studi di fase I (224 volontari trattati con idarucizumab) e di 501 pazienti sono stati sottoposti ad analisi per rilevare gli anticorpi anti-idarucizumab prima e dopo il trattamento. Sono stati rilevati anticorpi preesistenti con reattività crociata a idarucizumab in circa il 12% (33/283) dei soggetti di fase I e nel 3,8% (19/501) dei pazienti. Non sono stati osservati effetti sulla farmacocinetica, sull'effetto inattivante di idarucizumab o sulle reazioni da ipersensibilità.

Un basso titolo di anticorpi anti-idarucizumab, sviluppati a seguito del trattamento e forse persistenti, è stato osservato nel 4% (10/224) dei soggetti di fase I e nell'1,6% (8/501) dei pazienti, suggerendo un basso potenziale immunogenico di idarucizumab. In un sottogruppo di 6 soggetti dello studio di fase I, idarucizumab è stato somministrato una seconda volta, dopo due mesi dalla prima somministrazione. In tali soggetti non sono stati rilevati anticorpi anti-idarucizumab prima della seconda somministrazione. In un soggetto sono stati rilevati anticorpi anti-idarucizumab sviluppati a seguito della seconda somministrazione. A 9 pazienti è stato somministrato idarucizumab una seconda volta, entro 6 giorni dalla prima somministrazione. Nessuno dei pazienti a cui è stato risomministrato idarucizumab è risultato positivo agli anticorpi anti-idarucizumab.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di idarucizumab è stata studiata in 224 soggetti in studi di fase I, di cui sono stati riportati i dati relativi ad un sottogruppo, considerato rappresentativo, costituito da 6 soggetti sani di età compresa tra 45 e 64 anni che ricevevano una dose da 5 g per infusione endovenosa.

Distribuzione

Idarucizumab ha mostrato di possedere una cinetica di distribuzione multifasica e una limitata distribuzione extravascolare. Dopo l'infusione endovenosa di una dose da 5 g, allo stato stazionario (Vd_{ss}), il volume geometrico medio di distribuzione era di 8,9 L (coefficiente geometrico di variazione (gCV) 24,8%).

Biotrasformazione

Sono state descritte numerose vie che potrebbero contribuire al metabolismo degli anticorpi. Tutte queste vie comportano la biodegradazione dell'anticorpo in molecole più piccole, ossia piccoli peptidi o aminoacidi, che vengono quindi riassorbite e incorporate nella sintesi generale delle proteine.

Eliminazione

Idarucizumab è stato eliminato rapidamente con una clearance totale di 47,0 mL/min (gCV 18,4%), con un'emivita ($t_{1/2}$) iniziale di 47 minuti (gCV 11,4%) e una $t_{1/2}$ terminale di 10,3 h (gCV 18,9%). Dopo somministrazione endovenosa di 5 g di idarucizumab, il 32,1% (gCV 60,0%) della dose è stato recuperato nelle urine raccolte nell'arco di 6 ore e meno dell'1% nelle 18 ore successive. Si ritiene che la parte restante della dose venga eliminata mediante catabolismo delle proteine, principalmente a livello renale.

Proteinuria è stata osservata dopo il trattamento con idarucizumab. La proteinuria transitoria è una reazione fisiologica all'elevato passaggio di proteine attraverso i reni dopo somministrazione endovenosa di 5 g di idarucizumab in bolo/in tempi brevi. In genere, la proteinuria transitoria ha

raggiunto il valore di picco circa 4 h dopo la somministrazione di idarucizumab e si è normalizzata entro 12-24 ore. In casi singoli, la proteinuria transitoria è perdurata per più di 24 ore.

Pazienti con compromissione renale

Negli studi di fase I, Praxbind è stato studiato in soggetti con clearance della creatinina compresa tra 44 e 213 mL/min. Negli studi di fase I, non sono stati studiati soggetti con una clearance della creatinina inferiore a 44 mL/min. In base al grado di compromissione renale, la clearance totale era ridotta rispetto ai soggetti sani, il che ha portato a un'esposizione maggiore a idarucizumab.

Sulla base dei dati farmacocinetici di 347 pazienti che presentavano vari gradi di funzione renale (ClCr mediana 21-99 mL/min), si stima che l'esposizione media a idarucizumab (area sotto la curva concentrazione-tempo ($AUC_{0–24\ h}$)) aumenta del 38% nei pazienti con compromissione renale lieve (ClCr 50-< 80 mL/min), del 90% nella forma moderata (30-< 50 mL/min) e del 146% nella forma grave (0-< 30 mL/min). Dal momento che dabigatran viene escreto principalmente anche per via renale, aumenti nell'esposizione a dabigatran sono stati osservati anche in associazione al peggioramento della funzione renale.

Sulla base di questi dati nei pazienti e dell'entità dell'inattivazione dell'effetto anticoagulante di dabigatran, la compromissione renale non influisce sull'effetto inattivante di idarucizumab.

Pazienti con compromissione epatica

Non è stato osservato un effetto sulla compromissione epatica, valutata attraverso il danno epatico determinato da valori elevati dei test di funzionalità epatica, sulla farmacocinetica di idarucizumab.

Idarucizumab è stato studiato in 58 pazienti con vari gradi di compromissione epatica. Rispetto a 272 pazienti senza compromissione epatica, l'AUC mediana di idarucizumab è risultata modificata del -6%, del 37% e del 10% nei pazienti con aumenti di AST/ALT rispettivamente da 1 a < 2 volte il limite superiore di normalità (ULN) (N = 34), da 2 a < 3 volte l'ULN (N = 3) e > 3 volte l'ULN (N = 21). In base ai dati farmacocinetici di 12 pazienti con malattia epatica, l'AUC di idarucizumab è aumentata del 10% rispetto ai pazienti senza malattia epatica.

Anziani/genere/razza

Sulla base delle analisi farmacocinetiche di popolazione, l'età, il genere e la razza non hanno alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di idarucizumab.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tossicità a dosi ripetute di durata fino a 4 settimane nei ratti e 2 settimane nelle scimmie. Gli studi di farmacologia di sicurezza non hanno dimostrato effetti sul sistema respiratorio, nervoso centrale o cardiovascolare.

Non sono stati effettuati studi per valutare il potenziale mutageno e cancerogeno di idarucizumab. In base al suo meccanismo d'azione e alle caratteristiche delle proteine, non si prevedono effetti cancerogeni o genotossici.

Non sono stati effettuati studi per valutare gli effetti potenziali di idarucizumab sulla riproduzione. Non sono stati identificati effetti correlati al trattamento nei tessuti riproduttivi di entrambi i sessi durante gli studi di tossicità a dosi endovenose ripetute di durata fino a 4 settimane nei ratti e 2 settimane nelle scimmie. Inoltre, in uno studio di reattività crociata dei tessuti non è stato osservato alcun legame di idarucizumab con i tessuti riproduttivi umani. Pertanto, i risultati preclinici non suggeriscono un rischio per la fertilità o lo sviluppo embrio-fetale.

Non sono state osservate irritazioni locali dei vasi sanguigni dopo la somministrazione endovenosa o paravenosa di idarucizumab. La formulazione di idarucizumab non ha prodotto l'emolisi *in vitro* del sangue umano intero.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

sodio acetato triidrato (E262)
acido acetico (E260, per l'aggiustamento del pH)
sorbitolo (E420)
polisorbato 20 (E432)
acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

Dopo l'apertura del flaconcino, la stabilità chimico-fisica di idarucizumab durante l'uso è stata dimostrata per 6 ore a temperatura ambiente (fino a 30°C).

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente dopo averlo aperto, a meno che il metodo di apertura precluda il rischio di contaminazione microbica. Se non viene usato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione prima della somministrazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere tenuto a temperatura ambiente (fino a 30 °C) per un periodo massimo di 48 ore, se conservato nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. La soluzione non deve essere esposta alla luce per più di 6 ore (nel flaconcino chiuso e/o durante l'uso).

Per le condizioni di conservazione dopo l'apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro (vetro di tipo I), contenente 50 mL di soluzione, con tappo di gomma butilica, capsula di chiusura in alluminio ed etichetta con anello reggiflebo integrato.

Confezione da 2 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

I medicinali parenterali come Praxbind devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per escludere la presenza di particolati e cambiamento di colore.

Praxbind non deve essere miscelato con altri medicinali. Per la somministrazione di Praxbind può essere utilizzata una linea endovenosa preesistente. Prima e dopo l'infusione si deve effettuare il lavaggio della linea endovenosa con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%). Non devono essere somministrate altre infusioni in parallelo utilizzando lo stesso accesso endovenoso.

Praxbind è solo monouso e non contiene conservanti (vedere paragrafo 6.3).

Non sono state osservate incompatibilità tra Praxbind e i set di infusione in polivinilcloruro, polietilene o poliuretano o siringhe di polipropilene.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1056/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 novembre 2015
Data del rinnovo più recente: 27 luglio 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, http://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Straße 65
88397 Biberach an der Riss
GERMANIA

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Straße 65
88397 Biberach an der Riss
GERMANIA

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Parigi
FRANCIA

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del

profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Praxbind 2,5 g/50 mL soluzione iniettabile o per infusione
idarucizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino da 50 mL contiene 2,5 g di idarucizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio acetato triidrato (E262), acido acetico (E260), sorbitolo (E420), polisorbato 20 (E432), acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

soluzione iniettabile o per infusione
2 flaconcini da 50 mL ciascuno

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso.
Solo monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1056/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

19. ALTRO – Dicitura stampata all'interno del coperchio

- Il foglio illustrativo allegato contiene ulteriori informazioni per gli operatori sanitari.
- La dose raccomandata di Praxbind è di 5 g (2 × 2,5 g/50 mL).

- Somministrazione per via endovenosa tramite due infusioni consecutive di 5-10 minuti ciascuna o tramite iniezioni in bolo.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Etichetta del flaconcino

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Praxbind 2,5 g/50 mL soluzione iniettabile o per infusione
idarucizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino da 50 mL contiene 2,5 g di idarucizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio acetato triidrato (E262), acido acetico (E260), sorbitolo (E420), polisorbato 20 (E432), acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

soluzione iniettabile o per infusione
1 flaconcino da 50 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso.
Solo monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1056/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente e l'utilizzatore

Praxbind 2,5 g/50 mL soluzione iniettabile o per infusione
idarucizumab

Legga attentamente questo foglio perché contiene importanti informazioni per lei. Questo medicinale viene usato principalmente nelle situazioni di emergenza e il medico ha già deciso che lei ha bisogno di questo trattamento.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Praxbind e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Praxbind
3. Come usare Praxbind
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Praxbind
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Praxbind e a cosa serve

Cos'è Praxbind

Praxbind contiene il principio attivo idarucizumab. Idarucizumab è un inattivatore specifico per dabigatran, un medicinale usato per rendere più fluido il sangue che è in grado di bloccare una sostanza dell'organismo coinvolta nella formazione dei coaguli.

Praxbind si lega in modo specifico a dabigatran allo scopo di inattivarne l'effetto.

A cosa serve Praxbind
Praxbind viene usato negli adulti in situazioni di emergenza in cui il medico decide che è necessario inattivare rapidamente l'effetto di dabigatran:
- negli interventi chirurgici di emergenza/nelle procedure urgenti;
- nei casi di sanguinamento non controllato o che possono mettere in pericolo la vita del paziente.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Praxbind

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o all'infermiere prima di usare Praxbind.
- se è allergico a idarucizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha una malattia genetica chiamata intolleranza ereditaria al fruttosio. In questo caso, il sorbitolo contenuto in questo medicinale può causare gravi reazioni avverse.

Essi prenderanno in considerazione questi fattori prima di trattarla con Praxbind.

Questo medicinale rimuove solo dabigatran dall'organismo. Non rimuove gli altri medicinali usati per prevenire la formazione dei coaguli di sangue.

Dopo che dabigatran è stato rimosso dall'organismo, lei non è più protetto dalla formazione di coaguli di sangue. Il medico continuerà a trattarla con i medicinali usati per prevenire la formazione dei coaguli di sangue non appena le sue condizioni cliniche lo permetteranno.

Bambini e adolescenti
Non ci sono informazioni relative all'uso di Praxbind nei bambini.

Altri medicinali e Praxbind
Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Questo medicinale è stato sviluppato per legarsi esclusivamente a dabigatran. È improbabile che Praxbind influisca sull'effetto degli altri medicinali o che altri medicinali influiscano sull'effetto di Praxbind.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

Non ci sono informazioni relative agli effetti di questo medicinale in donne in gravidanza o che allattano con latte materno. Praxbind in sé non ha alcun effetto sulle funzioni dell'organismo, pertanto il medico potrebbe decidere di somministrarle questo medicinale se i benefici previsti superano i rischi potenziali.

Praxbind contiene sodio
Questo medicinale contiene 50 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per dose. Questo equivale a 2,5% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

3. Come usare Praxbind

Questo medicinale è destinato solo all'uso ospedaliero.

La dose raccomandata è di 5 g (2 flaconcini da 2,5 g/50 mL).

In rari casi, dopo la somministrazione della prima dose di questo medicinale, lei potrebbe avere ancora una eccessiva quantità di dabigatran nel sangue e il medico, in situazioni specifiche, potrebbe decidere di somministrarle una seconda dose da 5 g.

Il medico o l'infermiere le somministreranno questo medicinale mediante un'iniezione o infusione in una vena.

Dopo che avrà ricevuto questo medicinale, il medico deciderà se continuare il trattamento per prevenire la formazione dei coaguli di sangue. Dabigatran può essere somministrato nuovamente 24 ore dopo la somministrazione di questo medicinale.

Le informazioni dettagliate per il medico o l'infermiere su come somministrare questo medicinale sono riportate alla fine di questo foglio illustrativo (vedere "Istruzioni per la manipolazione").

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Fino ad oggi non sono stati identificati effetti indesiderati.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Praxbind

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flaconcino dopo EXP e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Una volta aperto, questo medicinale deve essere usato immediatamente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Praxbind
- Il principio attivo è idarucizumab.
- Gli altri componenti sono sodio acetato triidrato (E262), acido acetico (E260, per l'aggiustamento del pH), sorbitolo (E420), polisorbato 20 (E432) e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Praxbind e contenuto della confezione
Praxbind è una soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla, fornita in un flaconcino di vetro chiuso con un tappo di gomma butilica e una capsula di chiusura in alluminio.

Ogni confezione contiene due flaconcini.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

Produttore
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
88397 Biberach an der Riss
Germania

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Parigi
Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

България
Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ – клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg
Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika
Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 89 00

Danmark
Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta
Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Deutschland
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland
Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge
Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España
Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska
Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel: +48 22 699 0 699

France
Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal
Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska
Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucureşti
Tel: +40 21 302 28 00

Ireland
Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland
Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, http://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Praxbind si lega specificamente a dabigatran e ne inattiva l'effetto anticoagulante. Non inattiva gli effetti di altri anticoagulanti.

Il trattamento con Praxbind può essere usato in concomitanza con le misure standard di supporto ritenute clinicamente appropriate.

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

La dose raccomandata di Praxbind contiene 4 g di sorbitolo come eccipiente. Nei pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio vi è il rischio di gravi reazioni avverse, che deve essere valutato a fronte del beneficio di un trattamento di emergenza con Praxbind. Se Praxbind viene somministrato a questi pazienti, sono necessarie cure mediche intensificate durante l'esposizione a Praxbind e nelle 24 ore successive all'esposizione.

Posologia e somministrazione
La dose raccomandata è di 5 g di idarucizumab (2 flaconcini da 2,5 g/50 mL).

La somministrazione di una seconda dose da 5 g di idarucizumab può essere presa in considerazione nelle seguenti situazioni:
- in presenza di recidiva di sanguinamento clinicamente rilevante con tempi di coagulazione prolungati, o
- se la ricomparsa del sanguinamento dovesse essere potenzialmente pericolosa per la vita e se si dovessero osservare tempi di coagulazione prolungati, o
- se i pazienti dovessero avere necessità di un secondo intervento chirurgico di emergenza/una seconda procedura d'urgenza e presentare tempi di coagulazione prolungati.

I parametri di coagulazione da considerare sono il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), il tempo di trombina su plasma diluito (dTT) o il tempo di coagulazione all'ecarina (ECT).

Non è stata studiata una dose massima giornaliera.

Praxbind (2 flaconcini da 2,5 g/50 mL) viene somministrato per via endovenosa, tramite due infusioni consecutive di 5-10 minuti ciascuna o tramite iniezione in bolo.

I pazienti in terapia con dabigatran presentano stati patologici di base che li predispongono a eventi tromboembolici. L'inattivazione dell'effetto della terapia con dabigatran espone i pazienti al rischio trombotico intrinseco alla loro patologia di base. Per ridurre questo rischio, si deve prendere in considerazione la ripresa della terapia anticoagulante non appena sia clinicamente appropriato.

Il trattamento con dabigatran etexilato può essere ripreso 24 ore dopo la somministrazione di idarucizumab, se il paziente è clinicamente stabile e se è stata raggiunta un'emostasi adeguata.

Dopo la somministrazione di idarucizumab, è possibile avviare in qualsiasi momento un'altra terapia antitrombotica (ad es. eparina a basso peso molecolare), se il paziente è clinicamente stabile e se è stata raggiunta un'emostasi adeguata.

Istruzioni per la manipolazione
Praxbind non deve essere miscelato con altri medicinali. Per la somministrazione di Praxbind può essere utilizzata una linea endovenosa preesistente. Prima e dopo l'infusione si deve effettuare il lavaggio della linea endovenosa con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%). Non devono essere somministrate altre infusioni in parallelo utilizzando lo stesso accesso endovenoso.

Praxbind è solo monouso e non contiene conservanti.

Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere tenuto a temperatura ambiente (fino a 30°C) per un periodo massimo di 48 ore, se conservato nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Dopo l'apertura del flaconcino, la stabilità chimico-fisica di idarucizumab durante l'uso è stata dimostrata per 6 ore a temperatura ambiente (fino a 30°C). La soluzione non deve essere esposta alla luce per più di 6 ore (nel flaconcino chiuso e/o durante l'uso).

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente dopo averlo aperto, a meno che il metodo di apertura precluda il rischio di contaminazione microbica. Se non viene usato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione prima della somministrazione.

Non sono state osservate incompatibilità tra Praxbind e i set di infusione in polivinilcloruro, polietilene o poliuretano o siringhe di polipropilene.